الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

ترابط ارتفاع مستويات فيتامين ب ١٢ المصلية مع شدة الاذية الكبدية في التهابات الكبد الفيروسية المزمنة

Association of Elevated Serum Vitamin B12 Levels with The Severity of Chronic Viral Hepatitis

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية الفرعية في أمراض الجهاز الهضمي

إعداد طالب الدّارسات العليا
محمود زهير فياض
إشراف:
أ.د. ميلاد نعمة

٢٠٢٣ م

تصريح

اسمي **محمود زهير فياض** أقدم هذا البحث لنيل شهادة الدراسات العليا في أمراض الجهاز الهضمي بعنوان:

ترابط ارتفاع مستويات فيتامين ب ١٢ المصلية مع شدة الاذية الكبدية في التهابات الكبد الفيروسية المزمنة

وأصرح على مسؤوليتي الكاملة إن العمل المقدم فيما يلي من إنتاجي كاملاً وكل المعلومات المستقاة من مصادر أخرى فيه مسندة إلى أصحابها بكل دقة، وإن الاقتباسات الحرفية من الأعمال الأخرى ـ إن وجدت ـ لا تتجاوز الحجم الأدنى الضروري للاقتباس ومبينة بوضوح وحصرها بين علامات تنصيص (".....") ومسندةٌ صراحةً إلى مصادرها.

كلمة شكر

أتقدم بالشكر والتقدير والمحبة والامتنان إلى أساتذتي الكرام وأخص بالشكر الجزيل والاحترام الكبير

الأستاذ الدّكتور ميلاد نعمة

الذي تفضل مشكوراً بالإشراف على هذه الرسالة فكان خير مرشد ومعين، فأغناها بملحوظاته القيّمة، فله مني كامل الاحترام والتقدير، وأرجو أن أكون جديراً بثقته وعطائه.

فهرس المحتويات

فهرس المحتويات ٤
فهرس الأشكال ٦
فهرس الجداول ٧
الاختصارات: ٨
ملخّص البحث: ٩
القسم التّمهيدي ١٠
الباب الثاني: القسم النّظري ١٣
التهاب الكبد الفيروسي الحاد ١٤
مقدمة ١٤
الخصائص العامة ١٦
التهاب الكبد المزمن ١٩
مقدمة ١٩
التصنيف حسب السبب ١٩
التصنيف حسب الدرجة **grade** ٢٠
التصنيف حسب المرحلة **stage** ٢٠
تصنيف Child-Pugh ٢١
التهاب الكبد الفيروسي B ٢٣
مقدمة ٢٣
البنية الفيروسية والجزيئية ٢٣
دورة حياة الفيروس ٢٥
الإمراضية ٢٦
الوبائيات ٢٦
طرق الانتقال ٢٧
التظاهرات السريرية ٢٧
التطور الطبيعي لالتهاب الكبد B ٢٨
التشخيص المخبري ٣١
المعالجة ٣٢
الوقاية ٣٥
التهاب الكبد الفيروسي C ٣٧
مقدمة ٣٧
البنية الفيروسية والجزيئية ٣٧
الأنماط الجينية للفيروس ٣٨
دورة حياة الفيروس ٣٩
الإمراضية ٤٠
الوبائيات ٤١
طرق الانتقال ٤١
التظاهرات السريرية ٤٢
التطور الطبيعي لالتهاب الكبد **C** ٤٢
التشخيص المخبري ٤٣
المعالجة ٤٤
الوقاية ٤٧
الفيتامين B12 ..... ٤٨
مقدمة ٤٨
بنية الكوبالامين ووظيفته ٤٨
امتصاص واستقلاب الكوبالامين ٤٩
ارتفاع الكوبالامين في الدم ٥٢
ارتفاع الكوبالامين المترافق مع الأمراض الكبدية ٥٣
التفسير المرضي لارتفاع الكوبالامين ٥٤
الباب الثّالث: القسم العملي ٥٥
الفصل الأوّل: هدف البحث وطريقة إجرائه ٥٦
أهداف البحث ٥٦
خلفية البحث وأهميته ٥٦

الطرائق **Methods** ٥٦
الفصل الثّاني: نتائج البحث Results ٦٠
أولاً: الإحصاء الوصفي لعينة البحث Description Statistical ٦٠
ثانياً: الإحصاء الاستدلالي Inferential Statistical ٦٢
الفصل الثّالث: المناقشة والمقارنة مع الدّراسات العالمية ٦٥
الدراسة الأولى: دراسة Takaaki Sugihara ٦٥
الدراسة الثانية: دراسة Essam F. Al-Jumaily ٦٧
الفصل الرابع: الخلاصة والتّوصيات ٦٨
الباب الثّالث: المراجع Reference ٦٩
الملاحق: ٧٢
Abstract: ٧٥

فهرس الأشكال

الشكل ١. شكل ترسيمي لبنية HBV. ٢٤
الشكل ٢. الجسيمات المشاهدة في الدم عند الإصابة ب HBV..... ٢٥
الشكل ٣. شكل ترسيمي لدورة حياة HBV. ٢٦
الشكل ٤. مراحل التهاب الكبد المزمن. ٣٠
الشكل ٥. التطور الطبيعي لالتهاب الكبد الفيروسي B. ٣١
الشكل ٦. الموجودات المخبرية لواسمات التهاب الكبد B..... ٣٢
الشكل ٧. خطة علاج التهاب الكبد B المزمن..... ٣٤
الشكل ٨. بنية جينوم HCV والبروتين المرتبط به. ٣٨
الشكل ٩. التوزع الجغرافي لأنماط HCV..... ٣٩
الشكل ١٠. دورة حياة HCV. ٤٠
الشكل ١١. التطور الطبيعي لالتهاب الكبد C..... ٤٣
الشكل ١٢. الموجودات المخبرية لالتهاب الكبد المزمن C. ٤٤
الشكل ١٣. البنية الكيميائية للميثيل كوبالامين..... ٤٩
الشكل ١٤. الوظائف الأساسية للكوبالامين في الجسم..... ٤٩
الشكل ١٥. آلية امتصاص الكوبالامين. ٥٠
الشكل ١٦. شكل ترسيمي لامتصاص وانتقال الكوبالامين..... ٥١
الشكل ١٧. دورة الكوبالامين ضمن الجسم والخلايا. ٥٢
الشكل ١٨. قيم الكوبالامين في الأمراض المختلفة. ٥٣
الشكل ١٩. توزّع المرضى حسب الجنس. ٦٠
الشكل ٢٠. متوسط قيم فيتامين B12 حسب شدة الإصابة الكبدية..... ٦٣
الشكل ٢١. متوسط قيم فيتامين B12 حسب شدة الإصابة الكبدية في دراستنا والدراسة اليابانية. ٦٦

فهرس الجداول

الجدول ١. الفيروسات المسببة لالتهاب الكبد. ١٤
الجدول ٢. الفروق الشكلية وخصائص فيروسات التهاب الكبد. ١٥
الجدول ٣. الفروق في السريريات والوبائيات بين فيروسات التهاب الكبد. ١٥
الجدول ٤. تصنيف التهاب الكبد المزمن حسب السبب. ٢٠
الجدول ٥. التصنيف حسب المرحلة والدرجة لالتهاب الكبد المزمن. ٢١
الجدول ٦. مراحل التهاب الكبد المزمن. ٣٠
الجدول ٧. الواسمات المخبرية لالتهاب الكبد B بمراحله. ٣٢
الجدول ٨. استطباب علاج التهاب الكبد B المزمن. ٣٣
الجدول ٩. مقارنة بين أدوية التهاب الكبد B المزمن. ٣٥
الجدول ١٠. الأنماط الجينية الفرعية وتحت الفرعية ل HCV. ٣٨
الجدول ١١. استطبابات ومضادات استطباب العلاج. ٤٥
الجدول ١٢. خطة علاج التهاب الكبد المزمن C حسب النمط. ٤٦
الجدول 13. تصنيف Child-Pugh المعدل لتحديد درجة التشمع. ٥٧
الجدول ١٤. دراسة العمر في عينة البحث. ٦٠
الجدول ١٥. توزّع المرضى حسب السوابق المرضية والعادات. ٦٠
الجدول ١٦. توزّع المرضى حسب سبب التهاب الكبد المزمن. ٦١
الجدول ١٧. توزّع المرضى حسب التشمع. ٦١
الجدول ١٨. توزّع المرضى حسب وجود سرطان الخلية الكبدية. ٦١
الجدول ١٩. نتائج التحاليل المخبرية في عينة البحث ٦١
الجدول ٢٠. توزع المرضى حسب قيم فيتامين B12. ٦٢
الجدول ٢١. مقارنة قيم فيتامين B12 بين متغيرات الدراسة. ٦٢
الجدول ٢٢. قيم فيتامين B12 وشدة الأذية الكبدية ٦٢
الجدول 23. شدة الإصابة الكبدية حسب مستويات فيتامين .B12 ٦٣
الجدول ٢٤. العلاقة بين قيم فيتامين B12 والتحاليل المخبرية الأخرى ٦٤
الجدول ٢٥. مقارنة قيم فيتامين B12 حسب المتغيرات السريرية في دراستنا والدراسة اليابانية. ٦٥
الجدول ٢٦. العلاقة بين قيم فيتامين B12 والتحاليل المخبرية الأخرى في دراستنا والدراسة اليابانية. ٦٦
الجدول ٢٧. مقارنة قيم فيتامين B12 بين مجموعات المرضى في الدراسة العراقية. ٦٧

الاختصارات:

AFP	Alpha Fetoprotein
ALkP	Alkaline phosphatase
ALT	Alanine transaminase
AST	Aspartate aminotransferase
DNA	Deoxyribonucleic Acid
HAV	Hepatitis A virus
Hb	Hemoglobin
HBV	Hepatitis B virus
HC	Haptocorrin
HCC	Hepatocellular carcinoma
HCV	Hepatitis C virus
Hcy	Homocysteine
HDV	Hepatitis D virus
HEV	Hepatitis E virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus Infection
IF	Intrinsic Factor
LDH	Lactate dehydrogenase
MCV	Mean Corpuscular Volume
PCR	Polymerase chain reaction
RNA	Ribonucleic Acid
TC	Transcobalamin

ملخّص البحث:

الخلفية: إن التهابات الكبد الفيروسية المزمنة B,C تعتبر من أشيع الأمراض الكبدية التي تفضي الى قصور الخلية الكبدية واختلاطاته. وبما أن الكبد المخزن الأساسي لفيتامين B12 في الجسم فإن الحدثيات الإمراضية المختلفة التي تصيب الخلية ستؤثر على تراكيز مستويات فيتامين B12 المصلية. قمنا بتقييم العلاقة بين مستويات فيتامين ب ١٢ وشدة التهاب الكبد في المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الفيروسي المزمن وتشمع الكبد.

الهدف: تحديد علاقة ارتفاع مستويات فيتامين B12 المصلية مع شدة أذية الخلية الكبدية لدى مرضى التهابات الكبد الفيروسية المزمنة B, C.

المواد والطرق: دراسة مقطعية مستعرضة cross-sectional study شملت مرضى التهاب الكبد الفيروسي المزمن ممن راجعوا عيادة أو شعبة الأمراض الهضمية في مستشفيات جامعة دمشق (مستشفى المواساة الجامعي، مستشفى الأسد الجامعي) في الفترة الممتدة بين عامي ٢٠٢١/٣/١ و ٢٠٢٢/٣/١. تضمنت البيانات التي تمّ جمعها العمر والجنس والإمراضيات المرافقة، التقييم المخبري (فيتامين B12، الهيموغلوبين، حجم الكريات الوسطي، ALT، AST، البيليروبين الكلي، ألبومين المصل) ثم دُرِسَت علاقة مستويات فيتامين B12 مع شدة الأذية الكبدية من حيث وجود تشمع كبد ودرجة التشمع حسب تصنيف Child-Pugh ووجود سرطان الخلية الكبدية. عُدَّت القيمة التنبؤية (P-value) مهمة إحصائياً إذا كانت أقل من ٠,٠٥.

النتائج: شملت هذه الدراسة ٨٠ مريضاً (٤٨ ذكور، ٣٢ إناث، متوسط العمر ٤٩,٢ ± ١١ سنة). كان متوسط تركيز فيتامين B12 في الدم أعلى مع أهمية إحصائية في مرضى تشمع الكبد (١٣٩٢ بيكوغرام/مل) مقارنة مع المرضى بدون تشمع كبد (٨٦٦ بيكوغرام/مل)، كما كانت القيم أعلى ولاسيما في مرضى تشمع الكبد Child-Pugh C (٢٠٠١ بيكوغرام/مل)، ثم مرضى Child-Pugh B(١٣٥٠ بيكوغرام/مل)، بينما كانت مستويات فيتامين B12 في مرضى تشمع الكبد Child-Pugh A (١٢١٧ بيكوغرام/مل)، (P-value<٠,٠٠٠١). كانت مستويات فيتامين B12 أعلى عند مرضى سرطان الخلية الكبدية (١٩٣١ بيكوغرام/مل) بالمقارنة مع المرضى بدون سرطان الخلية الكبدية (١٠٣٣ بيكوغرام/مل)، (P-value=0.001).

الخلاصة: ارتفعت مستويات فيتامين B12 ارتفاعا ملحوظا في مرضى التشمع الكبدي والمصابين بسرطان الخلية الكبدية مقارنة بمرضى التهاب الكبد الفيروسي المزمن بدون تشمع كبد.

كلمات مفتاحية: فيتامين B12، تشمع الكبد، التهاب الكبد الفيروسي.

القسم التّمهيدي

أوّلاً: المقدمة

يُعدُّ فيتامين B12 من أهم الفيتامينات الضرورية لمختلف الفعاليات الاستقلابية والوظيفية لخلايا الجسم حيث يرتبط فيتامين B12 مع ناقلات كوبالامين II ويكوّنان معقد holo TC II الذي يعد بدوره هو الشكل الفعال لفيتامين B12 الذي يملك مستقبلات خاصة على كل خلايا الجسم ،وهذا القسم الفعال يكوّن فقط حوالي ٦-٢٠% من مستويات فيتامين B12 المصلية الكلية. وعليه فإن الجزء المتبقي من B12 الذي يكوّن ٧٠-٩٠ % يرتبط بالهابتوكورين HC ويشكلان معقد holo HC وهو الجزء غير الفعال من B12 وهو الذي يخزن في الكبد.[1][2]

إن التهابات الكبد الفيروسية المزمنة B,C تعدُّ من أشيع الأمراض الكبدية التي تفضي الى قصور الخلية الكبدية واختلاطاته المرافقة مع تقدم الداء الكبدي المزمن.[3] ومع تقدم السنوات فقد استخدمت العديد من المعايير السريرية والمخبرية والشعاعية للتنبؤ بشدة الاذية الكبدية وتطورها ونظراً لأنَّ الكبد المخزن الرئيسي لفيتامين B12 في الجسم فمن الطبيعي تأثر مستوياته المصلية بمختلف مراحل الاذية الكبدية.[4] توصلت العديد من الأبحاث العلمية السابقة إلى نتائج تفيد بترافق ارتفاع مستويات فيتامين B12 المصلية مع العديد من الأمراض الكبدية مثل التهابات الكبد الحادة والداء الكبدي الكحولي المتقدم والتشمع.[5][6]

في هذه الدراسة سنحاول تسليط الضوء على أهمية ارتفاع مستوى ب ١٢ المصلي كمشعر مترافق مع ترقي الأذية الكبدية او حدوث سرطان خلية كبدية في سياق التهابات الكبد الفيروسية المزمنة B,C.

ثانياً: المشكلة البحثيّة

تعد التهابات الكبد الفيروسية المزمنة من أهم الأسباب التي تزيد الإمراضية والمواتية الناجمة عن قصور الخلية الكبدية المتقدم واختلاطاته. ولما كان الكبد المخزن الأساسي لفيتامين B12 في الجسم فإن الحدثيات الإمراضية المختلفة التي تصيب الخلية الكبدية وتؤثر على مجمل العمليات الاستقلابية فيها ستنعكس على تراكيز مستويات فيتامين B12 المصلية.

ثالثاً: التساؤلات

هل يفيد ارتفاع قيمة المستوى المصلي ل فيتامين B12 في توقع وجود أذية كبدية متقدمة لدى مرضى التهابات الكبد الفيروسية B,C؟

رابعاً: هدف البحث وأهميته

تحديد علاقة ارتفاع مستويات فيتامين B12 المصلية مع شدة اذية الخلية الكبدية لدى مرضى التهابات الكبد الفيروسية المزمنة B, C.

خامساً: حدود البحث

كان حجم العيّنة صغير.

سادساً: مناهج البحث وأدواته

❑ تصميم البحث:

دراسة مقطعية مستعرضة cross-sectional study.

❑ مكان وزمان الدراسة:

الشعبة الهضمية والعيادة الهضمية في مستشفيات جامعة دمشق (مشفى الأسد الجامعي بدمشق-مشفى المواساة الجامعي بدمشق) في الفترة الممتدة بين عامي ٢٠٢١/٣/١ و ٢٠٢٢/٣/١.

❑ معايير القبول في الدّراسة:

١. **معايير القبول في الدّراسة:**

المرضى البالغين الذين تفوق أعمارهم ١٨ عاماً من كلا الجنسين والمشخص لديهم التهاب كبد فيروسي مزمن B,C موثق مخبرياً بصرف النظر عن وجود او غياب علامات قصور خلية كبدية (تشمع) وسرطان خلية كبدية.

٢. **معايير الاستبعاد من الدّراسة:**

- عدم اكتمال البيانات.
- المرضى الذين رفضوا الدخول بالدراسة بعد اطلاعهم المسبق على نص الموافقة المستنيرة.
- المرضى الذين تقلّ أعمارهم عن ١٨ عاماً.
- المرضى الذين لديهم تعويض دوائي بمركبات B12 سواء الفموية أو العضلية أو الوريدية لأي سبب كان.
- المرضى الذين خضعوا سابقاً لجراحة معدية او معوية.
- المرضى المعتمدون كلياً على الاغذية النباتية (النباتيين).

❑ طريقة الدّراسة:

تشمل الدراسة المرضى البالغين الذين تزيد أعمارهم ١٨ عاماً من كلا الجنسين، الذين لديهم التهاب كبد فيروسي مزمن B,C موثق مخبرياً بغض النظر عن وجود تليف كبدي متقدم واختلاطات قصور الخلية الكبدية أو سرطان خلية كبدية أو غيابهما وسيجرى معايرة مخبرية لمستويات B12 المصلية لديهم وربطها مع شدة الأذية الكبدية المرافقة اعتماداً على تصنيف Child-Pugh في حال وجود تشمع كبد أو سرطان خلية كبدية مثبتان بالمعايير السريرية أو المخبرية أو التصويرية أو النسيجية.

سابعاً: الدراسات المرجعية

١. **دراسة Sugihara:**

عنوان الرّسالة:

Falsely Elevated Serum Vitamin B12 Levels Were Associated with the Severity and Prognosis of Chronic Viral Liver Disease [٧]

أجرى هذه الدّراسة Sugihara وزملاؤه فـــي كلية الطب جامعة توتور Faculty of Medicine Tottori University، اليابان، ونُشرت عام 2017 م. وهي دراسة مستقبلية شملت 90 مريضاً (متوسط العمر: 69 سنة – ٥٧ ذكور و٣٣ إناث). كان متوسط تركيز فيتامين B12 في مصل الدم أعلى بشكل ملحوظ في مرضى التشمع درجة C حسب تصنيف Child-Pugh (١٣٠٨ بيكوغرام / مل) مقارنة مع، وثم في مرضى التشمع درجة A (٧٨٤ بيكوغرام / مل)، ثم المصابين بالتهاب الكبد المزمن (٦٥٥ بيكوغرام / مل) وأخيراً مرضى التشمع درجة B (٦٦٠ بيكوغرام / مل) (P = 0.036). وقد خلُصت الدراسة إلى أن المستويات المرتفعة لفيتامين B12 في الدم والتي تتكون أساسًا من زيادة holoHC ارتبطت بزيادة شدة داء الكبد الفيروسي.

٢. دراسة Al-Jumaily:

عنـوان الرّسالة:

The Effect of Chronic liver diseases on homocysteine and vitamin B12 in patients' serum [٨]

أجرى هذه الدّراسة Essam F. Al-Jumaily وزملاؤه في جامعة بغداد، العراق، ونُشرت عام ٢٠٠٩ م. شملت الدراسة ٦٢ مريضاً جميعهم استوفوا معايير أمراض الكبد المزمنة (٢٥ مريضاً مصاب تشمع الكبد و٢٤ مريضاً مصاباً بالتهاب الكبد الفيروسي المزمن و١٣ مريضاً مصاباً سرطان الخلية الكبدية) و٢٦ فردًا سليمًا control group. وقد أظهرت الدراسة أن مستوى قيم فيتامين B12 أعلى عند مرضى التشمع الكبدي والمصابين بسرطان الكبد مقارنة مع الأشخاص الأصحاء ومرضى التهاب الكبد المزمن.

٣. دراسة Simonsen:

عنـوان الرّسالة:

Vitamin B12 and its binding proteins in hepatocellular carcinoma and chronic liver diseases [٩]

أجرى هذه الدّراسة Kira Simonsen وزملاؤه في مركز سامسونج الطبي في مدينة سيؤول في كوريا، ونُشرت عام 2017 م. وهي دراسة مقطعية مستعرضة cross-sectional شملت ثلاث مجموعات من المرضى:

(١) مرضى سرطان الخلية الكبدية (العدد = ١٣٠، متوسط العمر ٦٣ سنة، الذكور ٨٤%).

(٢) مرضى بالتهاب الكبد الفيروسي المزمن (العدد = ١٠٢، متوسط العمر ٥٨ سنة، الذكور ٧٦%).

(٣) أفراد أصحاء healthy controls (العدد = ٤٦، متوسط العمر ٦٦ سنة، الذكور ٧٨%).

أظهرت الدراسة أن مستويات فيتامين B12 كانت أعلى في مرضى سرطان الخلية الكبدية (٥١٠ بيكوغرام/مل) ومرضى التهاب الكبد الفيروسي المزمن (٥٠٠ بيكوغرام/مل) بالمقارنة مع الأفراد الأصحاء (٣٣٠ بيكوغرام/مل) مع وجود دلالة إحصائية.

ثامناً: مكونات البحث

يتكوّن البحث من ثلاثة أبواب وفي نهايّة البحث تمّ إدراج المراجع التّي اعتمدنا عليها في دراستنا:

I. **<u>الباب الأوّل:</u> القسم التّمهيدي والدراسات المرجعية.**

II. **<u>الباب الثّاني:</u>** القسم النّظري لموضوع دراستنا والتّعاريف الأساسيّة ليكون لدى القارئ فكرة عن المرض، ويتكون من خمسة فصول:

i. التهاب الكبد الفيروسي الحاد
ii. التهاب الكبد المزمن
iii. التهاب الكبد الفيروسي B
iv. التهاب الكبد الفيروسي C
v. الفيتامين B12

III. **<u>الباب الثّالث:</u>** ويتضمن القسم العملي وهو الإطار العلمي لدراستنا والخطط التّي اتبعناها خلال مدّة الدّراسة للوصول إلى نتائج في هذا البحث، ويتكون من أربعة فصول:

١. **الفصل الأوّل:** هدف البحث وطريق إجرائه: يتضمن خلفيّة البحث وأهميته، هدف البحث، مواد وطرائق البحث (تصميم الدّراسة، عينة البحث، معايير الاشتمال والاستبعاد، طرق العمل) وكذلك الدّراسة الإحصائيّة المتبعة ونموذج الموافقة المستنيرة والاستمارة التّي استُخدِمت في البحث.

٢. **الفصل الثّاني:** نتائج البحث: يتضمن على عرض للنتائج الإحصائيّة التّي توصلنا لها في دراستنا.

٣. **الفصل الثّالث:** المناقشة والمقارنة مع النّتائج العالمية المشابهة: يتضمن على مراجعة للنتائج ومقارنتها مع نتائج الدّراسات العالميّة.

٤. **الفصل الرّابع:** الخلاصة والتّوصيات: يتضمن على مراجعة للنتائج وخلاصة توصلنا إليه في هذا البحث.

الباب الثاني: القسم النّظري

يتألف الباب الثاني من خمسة فصول:

i. التهاب الكبد الفيروسي الحاد
ii. التهاب الكبد المزمن
iii. التهاب الكبد الفيروسي B
iv. التهاب الكبد الفيروسي C
v. الفيتامين B12

التهاب الكبد الفيروسي الحاد

مقدمة:

إن التهاب الكبد الفيروسي الحاد هو إنتان جهازي يؤثر تأثيراً رئيسياً على الكبد. كل حالات التهاب الكبد الفيروسي تقريبياً تنتج عن الإصابة بأحد الفيروسات الخمسة التالية: فيروس التهاب الكبد A (HAV)، فيروس التهاب الكبد B (HBV)، فيروس التهاب الكبد C (HCV)، العنصر دلتا المرتبط ب HBV أو فيروس التهاب الكبد D (HDV) وفيروس التهاب الكبد E (HEV). كل هذه الفيروسات هي فيروسات RNA ما عدا HBV الذي هو فيروس DNA لكنه يتناسخ كفيروس قهقري.

الجدول ١. الفيروسات المسببة لالتهاب الكبد.[١٠]

Common	
• Hepatitis A • Hepatitis B ± hepatitis D	• Hepatitis C • Hepatitis E
Less common	
• Cytomegalovirus	• Epstein–Barr virus
Rare	
• Herpes simplex	• Yellow fever

على الرغم من إمكانية التمييز بين هذه الفيروسات بخصائصها الجزيئية والمستضدية، لكن كل أنواع التهاب الكبد الفيروسي تعطي تظاهرات سريرية متشابهة. إذ تتراوح بين إصابة مستترة غير عرضية وإصابة خاطفة مميتة. كما تتفاوت بين إنتان تحت سريري مستمر وإصابة كبدية مزمنة مترقية بسرعة مع تشمع كبدي وحتى كارسينوما خلية كبدية في الفيروسات B،C،D.[11] كما تتراوح التظاهرات السريرية لها ما بين تظاهرات كبدية وتظاهرات خارج كبدية. HAV وHEV يسببان مرضاً محدداً لذاته لا يسبب إزماناً ينتشر عن طريق البراز. بينما الفيروسات B، C، D تنتقل بالطريق الخلالي parenterally وقد تقود لالتهاب كبد مزمن.

التهاب الكبد B لديه معدل إزمان قليل < ٥% عند البالغين الأصحاء ومعدل إزمان عالي لدى الأطفال > ٨٠%، بينما التهاب الكبد C لديه معدل إزمان عالي في كل الأعمار ٨٠-٨٥ %. يصيب فيروس التهاب الكبد D فقط الأشخاص المصابين بالفيروس B.[12] يبين الجدولان التاليان الفروق الأساسية بين أنواع فيروسات التهاب الكبد.

الجدول ٢. الفروق الشكلية وخصائص فيروسات التهاب الكبد.[١١]

HEPATITIS TYPE	VIRUS PARTICLE, nm	MORPHOLOGY	GENOME[a]	CLASSIFICATION	ANTIGEN(s)	ANTIBODIES	REMARKS
HAV	27	Icosahedral nonenveloped	7.5-kb RNA, linear, ss, +	Hepatovirus	HAV	Anti-HAV	Early fecal shedding Diagnosis: IgM anti-HAV Previous infection: IgG anti-HAV
HBV	42	Double-shelled virion (surface and core) spherical	3.2-kb DNA, circular, ss/ds	Hepadnavirus	HBsAg HBcAg HBeAg	Anti-HBs Anti-HBc Anti-HBe	Bloodborne virus; carrier state Acute diagnosis: HBsAg, IgM anti-HBc Chronic diagnosis: IgG anti-HBc, HBsAg Markers of replication: HBeAg, HBV DNA Liver, lymphocytes, other organs
	27	Nucleocapsid core			HBcAg HBeAg	Anti-HBc Anti-HBe	Nucleocapsid contains DNA and DNA polymerase; present in hepatocyte nucleus; HBcAg does not circulate; HBeAg (soluble, nonparticulate) and HBV DNA circulate—correlate with infectivity and complete virions
	22	Spherical and filamentous; represents excess virus coat material			HBsAg	Anti-HBs	HBsAg detectable in >95% of patients with acute hepatitis B; found in serum, body fluids, hepatocyte cytoplasm; anti-HBs appears following infection—protective antibody
HCV	Approx. 50–80	Enveloped	9.4-kb RNA, linear, ss, +	Hepacivirus	HCV core antigen	Anti-HCV	Bloodborne agent, formerly labeled non-A, non-B hepatitis Acute diagnosis: anti-HCV, HCV RNA Chronic diagnosis: anti-HCV, HCV RNA; cytoplasmic location in hepatocytes
HDV	35–37	Enveloped hybrid particle with HBsAg coat and HDV core	1.7-kb RNA, circular, ss, –	Resembles viroids and plant satellite viruses (genus Deltavirus)	HBsAg HDAg	Anti-HBs Anti-HDV	Defective RNA virus, requires helper function of HBV (hepadnaviruses); HDV antigen (HDAg) present in hepatocyte nucleus Diagnosis: anti-HDV, HDV RNA; HBV/HDV co-infection—IgM anti-HBc and anti-HDV; HDV superinfection—IgG anti-HBc and anti-HDV
HEV	32–34	Nonenveloped icosahedral	7.6-kb RNA, linear, ss, +	Hepevirus	HEV antigen	Anti-HEV	Agent of enterically transmitted hepatitis; rare in the United States; occurs in Asia, Mediterranean countries, Central America Diagnosis: IgM/IgG anti-HEV (assays not routinely available); virus in stool, bile, hepatocyte cytoplasm

الجدول ٣. الفروق في السريريات والوبائيات بين فيروسات التهاب الكبد.[١١]

FEATURE	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
Incubation (days)	15–45, mean 30	30–180, mean 60–90	15–160, mean 50	30–180, mean 60–90	14–60, mean 40
Onset	Acute	Insidious or acute	Insidious or acute	Insidious or acute	Acute
Age preference	Children, young adults	Young adults (sexual and percutaneous), babies, toddlers	Any age, but more common in adults	Any age (similar to HBV)	Epidemic cases: young adults (20–40 years); sporadic cases: older adults (>60)
Transmission					
Fecal-oral	+++	–	–	–	+++
Percutaneous	Unusual	+++	+++	+++	–
Perinatal	–	+++	±[a]	+	–
Sexual	±	++	±[a]	++	–
Clinical					
Severity	Mild	Occasionally severe	Moderate	Occasionally severe	Mild
Fulminant	0.1%	0.1–1%	0.1%	5–20%[b]	1–2%[e]
Progression to chronicity	None	Occasional (1–10%) (90% of neonates)	Common (85%)	Common[d]	None[f]
Carrier	None	0.1–30%[c]	1.5–3.2%	Variable[g]	None
Cancer	None	+ (neonatal infection)	+	±	None
Prognosis	Excellent	Worse with age, debility	Moderate	Acute, good Chronic, poor	Good
Prophylaxis	Ig, inactivated vaccine	HBIG, recombinant vaccine	None	HBV vaccine (none for HBV carriers)	Vaccine
Therapy	None	Interferon Lamivudine Adefovir Pegylated interferon[h] Entecavir[h] Telbivudine Tenofovir[h]	Pegylated interferon ribavirin telaprevir,[i] boceprevir,[i] simeprevir, sofosbuvir, ledipasvir, paritaprevir/ritonavir ombitasvir, dasabuvir daclatasvir, velpatasvir, grazoprevir, elbasvir	Pegylated interferon ±	None[j]

الخصائص العامة:

يمر التهاب الكبد الفيروسي بأنواعه عبر مسير سريري متشابه، ولا يوجد خصائص واضحة تميز بين كل نوع والآخر. معظم المرضى يبدون عادة إصابة معتدلة غير عرضية ، وتتظاهر بارتفاع مستويات ناقلات الأمين، كما يمكن أن يتظاهروا بأعراض هضمية أو أعراض شبيهة بالإنفلونزا influenza-like حتى دون لون يرقاني. مثل هؤلاء المرضى من المحتمل ألا يوضَع التشخيص لديهم إلا في حال وجود قصة واضحة للتعرض للعامل الممرض. بالمقابل هنالك إصابات متدرجة في شدتها ابتداءً من إصابة يرقانية خفيفة والتي تترافق عادة مع شفاء تام وصولاً لالتهاب كبد فيروسي صاعق قاتل.[12]

الطور البادري:

يتميز المرض اليرقاني عند البالغين عادة بطور بادري من الحمى منخفضة الدرجة، الدعث، الألم العضلي والصداع، هذا الطور يتلو مدة حضانة تمتد من أسبوعين حتى ٦ أشهر. كما أن القهم، الغثيان والإقياء من المظاهر الشائعة في المرحلة المبكرة. قد يتطور ألم معتدل في الربع العلوي الأيمن من البطن مع حكة، لكن الألم الشديد نادر الحدوث. قد يحدث تغيرات في التذوق والشم ينتج عنها نفور من الطعام أو التدخين. أحياناً قد يحدث التهاب بلعوم مع سعال.[12] يستمر هذا الطور عادة بين ٣-٧ أيام، لكنه قد يستمر لمدة تصل إلى ٣ أسابيع.

عند ربع المرضى تقريباً وخصوصا مرضى التهاب الكبد B يتظاهر الطور البادري بالمتلازمة المصلية الشبيهة بالمرض serum sickness-like syndrome التي تتكون من حمى، ألم مفصلي، التهاب مفاصل، طفح ووذمة وعائية عصبية. تبدأ هذه الأعراض في الظهور قبل ٢-٣ أسابيع من ظهور اليرقان وتزول قبله، ومن الممكن أن تستمر لمدة أطول في سير المرض.[12]

تتضمن الموجودات المخبرية في هذا الطور انخفاضاً في تعداد الكريات البيض مع زيادة نسبية في تعداد اللمفاويات. أما الاختبار الأكثر حساسية فهو ارتفاع مستويات ناقلات الأمين ALT وAST، إذ إنّ هذه المستويات هي أول ما ترتفع قيمه وحتى قبل ظهور اليرقان. كما أنها قد تصل لمستويات أكبر ب ١٠٠ ضعف من الحد الأعلى الطبيعي، كما يرتفع ALT عادة أكثر من AST. ترتفع قيم ALkP في معظم الحالات لكنها نادراً ما تتجاوز ٤ أضعاف الحد الأعلى الطبيعي. يضاف لها ارتفاع قيم LDH بشكل معتدل.[12]

الطور اليرقاني:

يتلو الطور البادري ويبدأ باغمقاق لون البول فيما يصبح البراز أخف لوناً. وتخف الأعراض السابقة تدريجياً فيما يتطور اللون اليرقاني. تعود الحرارة للطبيعي في عدة أيام. كما تعود الشهية

ويتوقف الألم البطني والإقياء. قد تحدث الحكة حدوثاً عابراً لأيام عدة . لدى بعض المرضى قد تزول أعراض الطور البادري دون أن يحدث لديهم يرقان، ويبدو أن هذا المرض غير اليرقاني أشيع عند الأطفال مع التهاب كبد A والبالغين مع التهاب C.[12] يستمر هذا الطور بين عدة أيام وحتى ستة أسابيع.

في هذه المدة قد يكون الفحص السريري طبيعياً أو قد يظهر ضخامة عقد لمفاوية وخصوصاً في المنطقة الرقبية الخلفية، ضخامة كبدية خفيفة وأحياناً ضخامة طحالية. اعتلال العقد اللمفاوية المعمم لا يُعَدّ من مظاهر التهاب الكبد الفيروسي الحاد. يمكن جس الكبد عند ٧٠% من المرضى لكن تندر الضخامة الشديدة، إذ تكون حافة الكبد ملساء طرية ومؤلمة قليلاً على الجس. يمكن جس الطحال عند ١٠-٢٠% من المرضى. قد تحصل أيضاً خسارة مهمة في الوزن في المرض الحاد.[12]

إن ظهور اليرقان يدل على تجاوز مستوى بيليروبين المصل ٢,٥ مغ/دل. إذ يرتفع مستوى البيليروبين المقترن وغير المقترن، لكن المستوى الكلي لا يتجاوز ٢٠ مغ/دل عادة. في حال ارتفاع مستوى البيليروبين فوق ٣٠ مغ/دل يجب الشك بوجود زيادة في انتاجه (انحلال دموي) أو سوء في تصريفه (قصور كلوي). يرتفع مستوى AFP بسبب تجدد الخلايا الكبدية ويكون ارتفاعه أكبر في التهاب الكبد الصاعق.[12]

طور النقاهة:

معظم المرضى يمرون بعد الطور اليرقاني بمرحلة تعافي دون اختلاطات، ويكون هذا التعافي أسرع لدى الأطفال. إذ يستعيد البراز لونه، كما تعود الشهية وتخف الحكة. قد يستمر التعب والإنهاك لأسابيع عدة بعد زوال اليرقان. يتقلص حجم الكبد والطحال المتضخمين تقلصاً تدريجياً. يحصل الشفاء الكامل السريري والمخبري في ٦ أشهر لدى كل مرضى HAV و>٩٥% من مرضى HBV و١٥-٢٠% من مرضى HCV.[12]

القصور الكبدي الحاد (الخاطف):

على الرغم من أن كل أنواع التهابات الكبد الفيروسية قد تتسبب في حدوثه لكنه غير شائع عند الأصحاء. إذ يحصل عادة عند الأعمار الأكبر من ٤٠ عام وعند الذين يعانون من أمراض كبدية مزمنة سابقة. يتطور التهاب الكبد الخاطف عادة في عشرة أيام، إذ يصبح المريض مفرط الحركة وعدوانياً. قد تتطور الحالة تطوراً سريعاً قبل أن يصبح اليرقان واضحاً ،ويختلط تشخيصها مع نوبة ذهانية حادة أو التهاب سحايا ودماغ. ومن الممكن أن يتطور اليرقان بعد هذه الأعراض. يعدّ الإقياء المتكرر، النتن الكبدي fetor hepaticus، التخليط الذهني والنعاس من الأعراض المنذرة بالسوء. قد يحصل الرعاش بشكل عابر لكن الصمل العضلي شائع. يتلو ذلك حدوث غيبوبة حدوثاً سريعاً مع

أعراض قصور كبدي حاد، ارتفاع حرارة، ازدياد شدة اليرقان وتقلص الكبد، كما قد تتطور نزوف منتشرة.[12]

التهاب الكبد المزمن

مقدمة:

يمثل التهاب الكبد المزمن طيفاً واسعاً من الأمراض من حيث الأسباب والشدة والتي تستمر فيها العملية الالتهابية والنخرية ضمن الكبد لأكثر من ٦ أشهر. الحالات المعتدلة هي حالات غير مترقية nonprogressive أو مترقية ببطء بينما في الحالات الأشد يحصل تندب وتغير في البنية الكبدية تؤدي في النهاية إلى تشمع الكبد. عرفنا العديد من المسببات لالتهاب الكبد المزمن وتتضمن التهاب الكبد الفيروسي، التهاب الكبد المحرض دوائياً والتهاب الكبد المناعي الذاتي. كما لوحظت المظاهر السريرية والمخبرية لالتهاب الكبد المزمن عند مرضى مصابين بأمراض وراثية/استقلابية مثل مرض ويلسون، عوز α1 antitrypsin، تشحم الكبد غير الكحولي وحتى لدى مرضى أذيات الكبد الكحوليين.[13] يُصَنَّفُ بناءً على المظاهر السريرية، المصلية والنسيجية. إذ يعتمد على:

١. السبب.
٢. الفعالية النسيجية أو الدرجة grade.
٣. درجة الترقي بناءً على مستوى التليف أو المرحلة stage.

التصنيف حسب السبب:

اعتماداً على المظاهر السريرية والمخبرية يتم وضع التشخيص ل: التهاب كبد فيروسي مزمن مسبباً بالفيروس B أو B+D أو C، التهاب كبد مناعي ذاتي متضمناً عدداً من التصنيفات الفرعية، التهاب الكبد المزمن المسبب دوائياً بالإضافة لتصنيف التهاب الكبد المزمن مجهول السبب.

[13] يوضح الجدول التالي هذا التصنيف.

الجدول ٤. تصنيف التهاب الكبد المزمن حسب السبب.[١٣]

Clinical and Laboratory Features of Chronic Hepatitis			
PE OF HEPATITIS	DIAGNOSTIC TEST(s)	AUTOANTIBODIES	THERAPY
onic hepatitis B	HBsAg, IgG anti-HBc, HBeAg, HBV DNA	Uncommon	IFN-α, PEG IFN-α Oral agents: First-line: entecavir, tenofovir Second-line: lamivudine, adefovir, telbivudine
onic hepatitis C	Anti-HCV, HCV RNA	Anti-LKM1[a]	PEG IFN-α plus ribavirin[b] Direct-acting oral agents: sofosbuvir, ledipasvir, velpatasvir ritonavir-boosted paritaprevir, ombitasvir, dasabavir elbasvir, grazoprevir daclatasvir, simeprevir
onic hepatitis D	Anti-HDV, HDV RNA, HBsAg, IgG anti-HBc	Anti-LKM3	IFN-α, PEG IFN-α[c]
oimmune hepatitis	ANA[d] (homogeneous), anti-LKM1 (±) Hyperglobulinemia	ANA, anti-LKM1 anti-SLA[e]	Prednisone, azathioprine
g-associated	—	Uncommon	Withdraw drug
ptogenic	All negative	None	Prednisone (?), azathioprine (?)

bodies to liver-kidney microsomes type 1 (autoimmune hepatitis type II and some cases of hepatitis C). [b]Supplanted in almost all cases by combinations of the t-acting antiviral agents listed (see *www.hcvguidelines.org*). [c]Early clinical trials suggested benefit of IFN-α therapy; PEG IFN-α is as effective, if not more so, and supplanted standard IFN-α. [d]Antinuclear antibody (autoimmune hepatitis type I). [e]Antibodies to soluble liver antigen (autoimmune hepatitis type III).

eviations: HBc, hepatitis B core; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HDV, hepatitis D ; IFN-α, interferon α; IgG, immunoglobulin G; LKM, liver-kidney microsome; PEG IFN-α, pegylated interferon α; SLA, soluble liver antigen.

التصنيف حسب الدرجة grade:

وهي تعدُّ عن الفعالية الالتهابية النخرية على المستوى الخلوي والنسيجي. وتُقيَّمُ بالفحص المجهري لخزعة الكبد. حيث يتم فحص العديد من المظاهر النسيجية مثل شدة النخر حول البابي periportal necrosis. تخرب الصفيحة المحددة للخلايا الكبدية حول البابية بالخلايا الالتهابية المسمى النخر القطعي piecemeal necrosis أو التهاب الكبد التماسي interface hepatitis. درجة تمادي النخر والذي قد يشكل جسوراً بين البنى الوعائية أو بين البنى البابية أو- وهو الأهم-بين البنى البابية والوريد المركزي والمسمى النخر الجسري bridging necrosis. درجة تنكس الخلايا الكبدية والنخر الموضعي ضمن الفصوص ودرجة الالتهاب البابي. وُضِعَتْ تالعديد من أنظمة التصنيف التي تربط هذه المتغيرات مع بعضها، وأشيعها هو HAI في أمريكا وMETAVIR في أوروبا. وبناءً على شدة هذه الملامح النسيجية يُصنَّف التهاب الكبد المزمن إلى خفيف، معتدل أو شديد.[13]

التصنيف حسب المرحلة stage:

يعمد تصنيف مرحلة التهاب الكبد المزمن والتي تدل على مدى ترقي المرض على درجة التليف الكبدي. عندما يصبح هذا التليف شديداً إذ تحيط الحواجز الليفية بالعقيدات البرانشيمية وتغير الهندسة الطبيعية للفصوص الكبدية تُصنَّف بأنها تشمع cirrhosis. تُقَسَّم درجة التليف حسب شدتها بين ٠-٦ حسب HAI وبين ٠-٤ حسب METAVIR. تم تقديم العديد من الطرق غير الغازية لتقدير مرحلة التهاب الكبد مثل الواسمات المصلية للتليف والمعينات التصويرية لمرونة الكبد.[13]

الجدول ٥. التصنيف حسب المرحلة والدرجة لالتهاب الكبد المزمن.[١٣]

Histologic Grading and Staging of Chronic Hepatitis				
	HISTOLOGIC ACTIVITY INDEX (HAI)[a]		METAVIR[b]	
HISTOLOGIC FEATURE	SEVERITY	SCORE	SEVERITY	SCORE
Necroinflammatory Activity (grade)				
Periportal necrosis, including piecemeal necrosis and/or bridging necrosis (BN)	None Mild Mild/moderate Moderate Severe	0 1 2 3 4	None Mild Moderate Severe Bridging necrosis	0 1 2 3 Yes No
Intralobular necrosis Confluent	—None —Focal —Zone 3 some —Zone 3 most —Zone 3 + BN few —Zone 3 + BN multiple —Panacinar/multiacinar	0 1 2 3 4 5 6	None or mild Moderate Severe	0 1 2
Focal	—None —≤1 focus/10× field —2–4 foci/10× field —5–10 foci/10× field —>10 foci/10× field	0 1 2 3 4		
Portal Inflammation	None Mild Moderate Moderate/marked Marked Total	0 1 2 3 4 0–18	A0–A3[c]	
Fibrosis (stage)				
None Portal fibrosis—some Portal fibrosis—most Bridging fibrosis—few Bridging fibrosis—many Incomplete cirrhosis Cirrhosis	Total	0 1 2 3 4 5 6 6	F0 F1 F1 F2 F3 F4 F4 4	

[a]Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al: Histologic grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol 22:696, 1995. [b]Bedossa P, Poynard T, French METAVIR Cooperative Study Group: An algorithm for grading activity in chronic hepatitis C. Hepatology 24:289, 1996. [c]Necroinflammatory grade: A0 = none; A1 = mild; A2 = moderate; A3 = severe.

تصنيف Child-Pugh:

والمعروف أيضاً باسم Child-Pugh-Turcotte وقد صمم أساساً لتوقع الوفيات عند مرضى تشمع الكبد. وُضِعَ النسخة الأولى منه عام ١٩٦٤ بواسطة Child وTurcotte للمساعدة في اختيار المرضى الذين يمكن أن يستفيدوا من الجراحة الانتخابية لتخفيف ارتفاع التوتر البابي،[14] إذ قسم المرضى إلى ٣ أقسام:

A. وظيفة كبدية جيدة.

B. اختلال معتدل في الوظيفة الكبدية.

C. اختلال متقدم في الوظيفة الكبدية.

وقد تضمن هذا التصنيف ٥ متغيرات سريرية ومخبرية وهي: بيلوروبين المصل، ألبومين المصل، الحبن، الاختلالات العصبية والحالة التغذوية للمريض.[14]

عدَّل البحث هذا النظام لاحقاً من قبل Pugh إذ استبدل الحالة التغذوية بزمن البروثرومبين، كما أضاف نقاطا لكل متغير حسب شدته.[15] كما في الجدول التالي.

GRADING OF SEVERITY OF LIVER DISEASE

CLINICAL AND BIOCHEMICAL MEASUREMENTS	POINTS SCORED FOR INCREASING ABNORMALITY		
	1	2	3
Encephalopathy (grade)*	None	1 and 2	3 and 4
Ascites	Absent	Slight	Moderate
Bilirubin (mg. per 100 ml.)	1–2	2–3	>3
Albumin (g. per 100 ml.)	3·5	2·8–3·5	<2·8
Prothrombin time (sec. prolonged)	1–4	4–6	>6

الجدول (٦): تصنيف Child-Pugh.[15]

عادة يُستَّعمل بدل ال PT كالتالي: INR< ١,٧ يعطى نقطة واحدة، INR بين ١,٧-٢,٢ يعطى نقطتين وINR> ٢,٢ يعطى ٣ نقاط.

وتقدر شدة التشمع حسب مجموع النقاط[15]:

< ٦نقاط يماثل التصنيف السابق A.

٧-٩ نقاط يماثل التصنيف السابق B.

١٠-١٥ نقطة يماثل التصنيف السابق C.

التهاب الكبد الفيروسي B

مقدمة:

يعد التهاب الكبد الفيروسي B مشكلة صحية كبرى على مستوى العالم، إذ يقدر أن ٣٠% من سكان العالم يظهرون أدلة مخبرية على إصابة حالية أو سابقة به. وهو يعدُّ الإنتان المزمن الأكثر شيوعاً حول العالم. HBV هو فيروس DNA مزدوج الطاق جزئياً وله العديد من الواسمات المصلية. ينتقل الفيروس عن طريق الدم والسائل المنوي. كما يوجد له لقاح فعال منذ عام ١٩٨١. [14]

البنية الفيروسية والجزيئية:

ينتمي فيروس التهاب الكبد B لعائلة Hepadnaviridae وهو من نوع ال DNA المغلف بغلاف خارجي يحوي المستضد السطحي HBsAg الذي كان يدعى سابقاً بالعامل الاسترالي. حجم الفيروس ٤٢ نانومتر ويحتوي ٣٢٠٠ زوج أساس ويتألف من اللب والغلاف الخارجي.[15]

- **اللب Core:**

اللب كروي الشكل قطره ٢٧ نانومتر ويحتوي بداخله المستضد اللبي C وجزيء ال DNA الذي يملك بنية مميزة في هذه العائلة من الفيروسات. حيث يكون ال DNA مضاعف الشريط حلقياً بشكل غير كامل مع منطقة مفتوحة غير مضاعفة تشكل حوالب ١٠-١٥% من طوله الكامل. كذلك يحتوي اللب أيضاً على أنزيم DNA polymerase المسؤول عن اصطناع ال DNA الفيروسي ضمن الخلايا المصابة بالإضافة لدوره كمنتسخ عكسي reverse transcriptase.[15][16]

تحاط المادة الوراثية بالمستضد اللبي HBcAg وهو بروتين شحمي نوعي للفيروس.

إن المستضد HBeAg هو جزء من البروتين اللبي يفرز من الخلايا الكبدية المخموجة في المرحلة الحادة من الانتان ويمكن كشفه في المصل، كما يوجد هذا المستضد في مصل بعض المرضى إيجابيي HBsAg (الحملة المزمنين) ويدل وجوده عندهم على نشاط الفيروس وتكاثره وبالتالي القدرة العالية على الإخماج.[15][16]

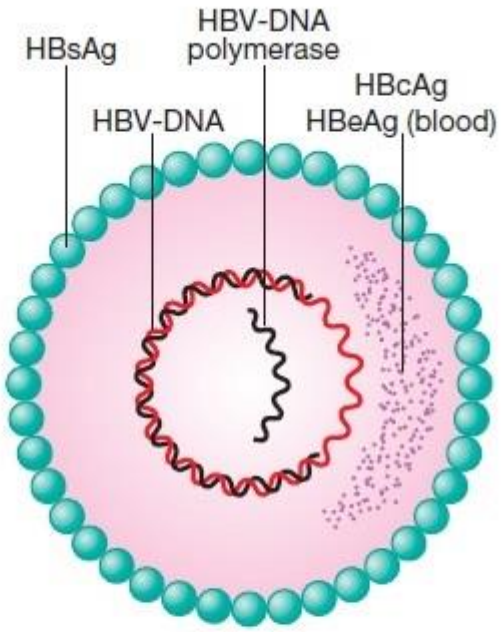
- **الغلاف الخارجي:**

يحاط كل من المستضد اللبي C والمستضد E بغلاف خارجي يدعى المستضد السطحي HBsAg والذي دعي سابقاً بالعامل الأسترالي وهو ذو طبيعة بروتينية شحمية. يُصنَعُ هذا الغلاف من قبل الخلايا الكبدية المخموجة ،ويستمر وجوده بمعزل عن وجود الفيروس الكامل في المصل

وسوائل الجسم الأخرى. لذلك يمكن مشاهدة ثلاثة جسيمات مختلفة في الدم في حالة الخمج ب HBV وهي:

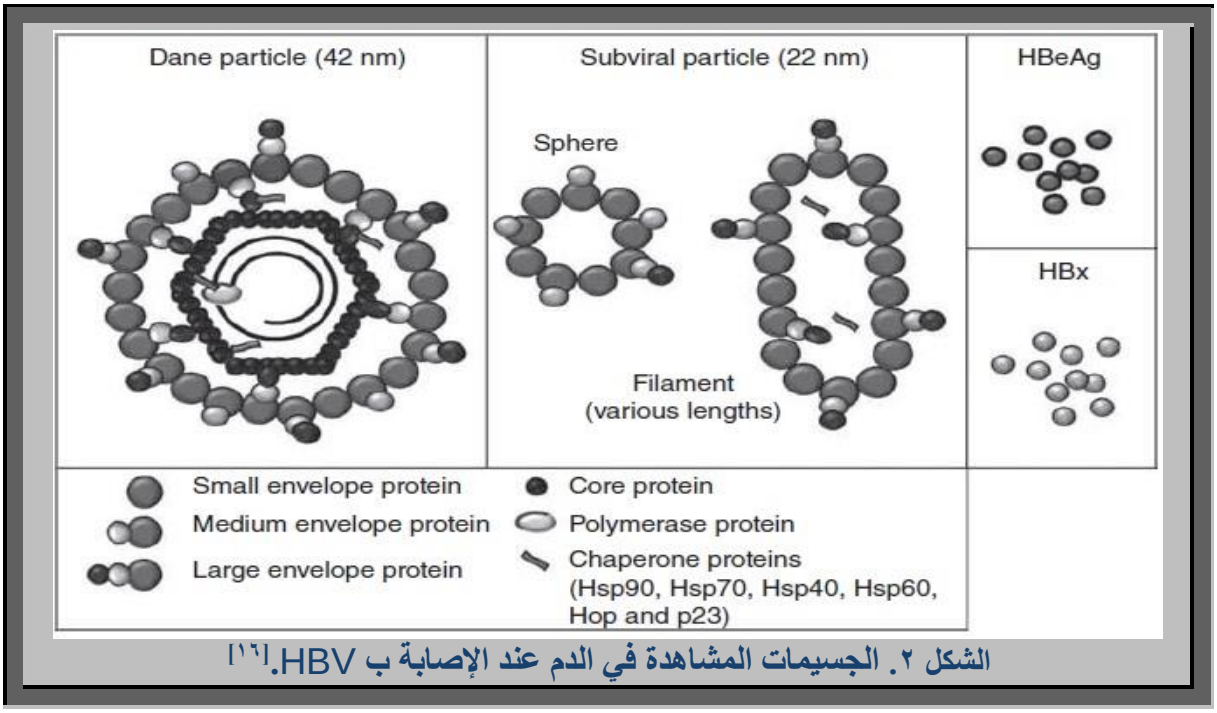
- الشكل السائد وهو جسيم كروي صغير قطره ٢٢ نانومتر.
- خيوط متنوعة الطول بقطر ٢٢ نانومتر تحمل المستضد السطحي HBsAg وهي أشكال فيروسية غير كاملة تتألف من المستضد السطحي دون وجود DNA أو HBcAg أو DNA polymerase لذلك هي غير قادرة على إحداث الخمج.
- الفيروس الكامل وقطره ٤٢ نانومتر.

ويوضح الشكل (٢) هذه الجسيمات.



Schematic diagram of hepatitis B virus. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) is a protein that makes up part of the viral envelope. Hepatitis B core antigen (HBcAg) is a protein that makes up the capsid or core part of the virus (found in the liver but not in blood). Hepatitis B e antigen (HBeAg) is part of the HBcAg that can be found in the blood and indicates infectivity.

الشكل ١. شكل ترسيمي لبنية HBV.[١٠]

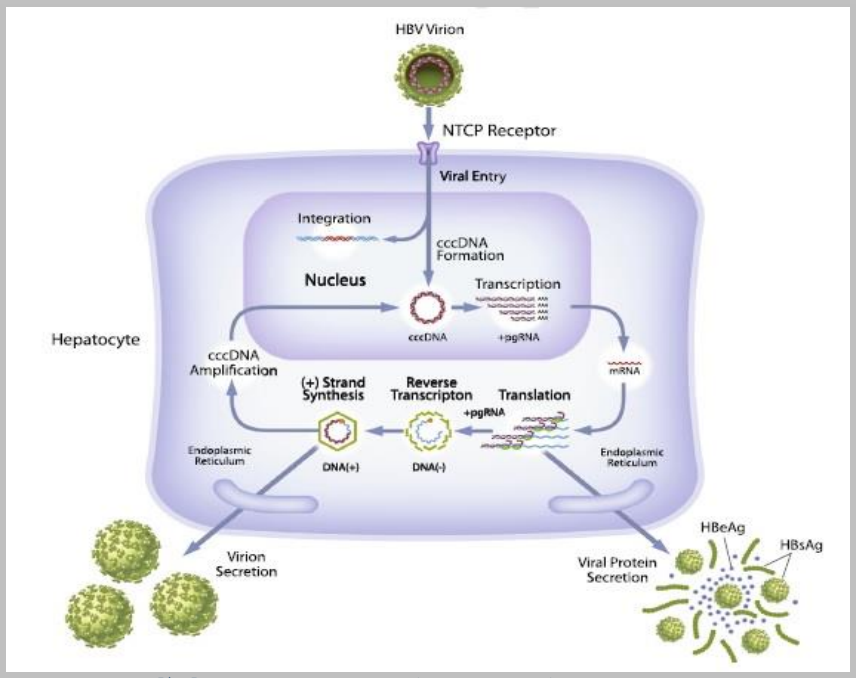


الشكل ٢. الجسيمات المشاهدة في الدم عند الإصابة ب HBV.[١٦]

دورة حياة الفيروس:

بعد الإصابة ينتقل الفيروس عبر الدم ويرتبط بمستقبلات خاصة على سطح الخلية الكبدية، إذ يتمكن من اختراق الخلية، ومن ثم يتخلى عن محفظته ضمن الخلية. يتلو ذلك تحول الحمض النووي الفيروسي إلى حلقة كاملة covalently closed circular DNA (cccDNA) تعمل كنموذج لانتساخ البروتينات والحمض النووي للفيروسات الجديدة اعتماداً على المواد الأولية من الخلية الكبدية المصابة.

تتدخل حلقة الحمض النووي الفيروسي cccDNA في نواة الخلية الكبدية، وتعتمد على إنزيم RNA polymerase الخلية الكبدية من أجل انتساخ ال RNA الفيروسي انطلاقاً من cccDNA. تستخدم سلاسل mRNA الفيروسي التي يُنْسَخ من أجل صنع البروتينات الفيروسية الرئيسية وهي polymerase، بروتين اللب والبروتين المجاور له pre-core protein، بروتين المحفظة السطحي والبروتين X الذي يعتقد أن له دوراً مسرطناً.[15]



الشكل ٣. شكل ترسيمي لدورة حياة HBV.[١٥]

الإمراضية:

إن فيروس HBV ليس ساماً للخلايا (NOT cytopathic) لذلك فإن الأذية الكبدية تحدث بتأثير رد الفعل المناعي، إذ تتعلق درجة الأذية بالتفاعل بين الفيروس والخلايا الكبدية والاستجابة المناعية. تشترك طرق المناعة الفطرية والمكتسبة في ردة الفعل ضد الفيروس، والتي تبدأ بتحرر الإنترفيرون ألفا وبيتا من قبل الخلايا المغصنة dendrite cells بعد التعرض للفيروس. يقوم الإنترفيرون بتحريض الخلايا القاتلة الطبيعي NK cells التي تطلق مجموعة من السيتوكينات الالتهابية مثل، IL-12، IFN gamma، TNF-a التي تؤدي بتأثيرها إلى تفعيل خلايا المناعة المكتسبة. تقوم خلايا TH-1 بتفعيل اللمفاويات التائية السامة، بينما تقوم TH-2 بتفعيل المناعة الخلطية وتشكيل الأضداد. تحصل الأذية الكبدية عندما تقوم الخلايا التائية السامة CD8+ بتحريض الموت الخلوي المبرمج للخلايا الكبدية المصابة.[14][15]

الوبائيات:

يظهر ٣٠% تقريباً من سكان العالم دلائل مصلية على إصابة سابقة أو حالية ب HBV، كما أن نصف وفيات السرطان الكلية في عام ٢٠١٠ ارتبطت به.[14] يقدر أن حوالي ٢ مليار شخص قد أصيب به وأكثر من ٣٥٠ مليون شخص هم حملة مزمنين للفيروس وأن هنالك حوالي ٦٠٠ ألف وفاة سنوياً بسبب اختلاطاته.[17]

الانتشار العالمي يختلف كثيراًحيث تقسم البلدان حسب نسبة الحملة المزمنين له إلى: عالية الانتشار ≤٨%، متوسطة عالية ٥-٧%، متوسطة منخفضة ٢-٤% ومنخفضة <٢%.[17]

طرق الانتقال:

يتم انتقال الفيروس بعدة طرق هي[14]:

- ← الطريق الجنسي.
- ← التماس مع الدم الملوث أو نقله.
- ← الانتقال العمودي من الأم المصابة لأولادها.
- ← الحقن عبر الجلد.
- ← نقل الأعضاء.
- ← الانتقال عبر الأدوات الجراحية الملوثة.
- ← التماس اللصيق مع مفرزات المريض.

تختلف طريقة الانتقال مسيطرة حسب نسبة شيوع الحملة المزمنين للفيروس: ففي المناطق ذات الانتشار الواسع يعد الانتقال العمودي من الأم حول الولادة هو الطريق الأشيع، بينما في المناطق الأقل انتشاراً يعدُّ الطريق الجنسي هو الأشيع.[14]

التظاهرات السريرية:

يعتمد ظهور الأعراض خلال سير المرض الحاد ونتائج الإصابة على العمر. إذ إن الرضع والأطفال غالباً يكونون غير عرضيين بينما ٧٠% من البالغين يصابون بالتهاب كبد تحت سريري أو لا يرقاني و٣٠ % منهم يصابون بالتهاب كبد يرقاني. أقل من ١% من الإصابات عند البالغين تتطور لالتهاب كبد صاعق، والذي يملك نسبة وفيات حوالي ٨٠%.[14]

تبلغ مدة حضانة الفيروس وسطياً ١٢٠ يوم (٤٥-١٦٠ يوم). قد تظهر الأعراض السريرية قبل ظهور اليرقان بأسبوع إلى أسبوعين وتتضمن الغثيان والإقياء والألم البطني، وقد تترافق مع طفح جلدي وآلام مفصلية.

بعد الإصابة الحادة يشفى جزء من المرضى، بينما يتحول جزء إلى مرضى التهاب كبد مزمن بعد ٦ أشهر من الإصابة إذا لم يُتَخَلَّص من الفيروس، وتتعلق نسبة الإزمان تعلقاً أساسياً بعمر اكتساب الخمج كما ذكرنا، فأكثر من ٩٠% من المصابين بالفترة حول الولادة وبين ٢٠-٥٠% من المصابين بين عمر سنة وخمس سنوات وأقل من ٥% من البالغين يطورون التهاب مزمن.[12]

التظاهرات خارج الكبدية:

تترافق الإصابة ب HBV مع العديد من التظاهرات خارج الكبدية ومنها: التهاب الشرايين العقدي polyarteritis nodosa (PAN)، التهابات الأوعية vasculitis، التهاب الكبب

الكلوية، التهاب جلد النهايات الحطاطي، داء المصل، التهابات في المفاصل والجلد، داء الغلوبولينات الأساسي المختلط.

إن انتشار التظاهرات خارج الكبدية الهام سريرياً قليل نسبياً، لكن يمكن أن يترافق مع إمراضية عالية وحتى وفيات. يعدُّ التعرف الباكر على هذه التظاهرات مهماً في المساعدة بوضع التشخيص والعلاج. كما أن بعضها مثل PAN والتهاب الكبب الكلوية يستجيب استجابة جيدة جداً على العلاجات، بينما بعضها الآخر استجابته للعلاج قليلة.[18]

التطور الطبيعي لالتهاب الكبد B:

إن التطور نحو الإزمان يتعلق بعاملين أساسيين هما تضاعف الفيروس والرد المناعي للجسم. يضاف لها عوامل أخرى مثل الجنس، الإدمان على الكحول، وجود خمج مرافق مثل HCV أو HDV. وعموماً تتعلق المحصلة النهائية بمقدار الأذية الكبدية الحاصلة بعد توقف تضاعف الفيروس.[14] تقسم مراحل التطور الطبيعي لالتهاب الكبد المزمن عند البالغين إلى مرحلتين: مرحلة التضاعف الباكرة وتترافق مع مرض كبدي فعال، ومرحلة تضاعف أصغري متأخرة تترافق مع هجوع المرض الكبدي. أما عند حديثي الولادة فيضاف لها مرحلة التحمل المناعي التي يكون فيها تضاعف الفيروس فعالاً دون ترافقه مع مرض كبدي فعال.[14]

١) **مرحلة التحمل المناعي:**

تكون مستويات الفيروس في المصل عالية مع إيجابية HBeAg ووظائف كبد طبيعية، تستمر هذه المرحلة من ١٠-٣٥ عاماً يحصل فيها عند نسبة قليلة من المرضى اختفاء للمستضد HBeAg.[15]

٢) **مرحلة التصفية المناعية أو الانقلاب المصلي:**

تحدث في العقد الثاني أو الثالث من عمر الإصابة، ويحدث تصفية ل HBeAg بنسبة ١٠-٢٠% كل عام. الانقلاب المصلي للمستضد HBeAg شائع لكنه ليس أكيداً. يكون لدى هؤلاء المرضى علامات تضاعف فيروسي فعال ويكون مستوى HBV DNA أكبر من 10^5 نسخة/مل وقد يصل إلى 10^{11} نسخة/مل. كما يترافق مع ارتفاع في خمائر الكبد بسبب تفعيل آلية الرد المناعي، وغالباً ما تمر هذه المرحلة دون أعراض.[15]

٣) **مرحلة الحامل غير الفعال:**

كانت تعرف هذه المرحلة بحالة الحامل السليم إذ إن هؤلاء المرضى لديهم انقلاب مصلي للمستضد HBeAg مع قيم ALT طبيعية وقيم HBV DNA ضئيلة أو سلبية مع بقاء المستضد

السطحي إيجابياً. يبقى الحامل غير الفعال في هذه المرحلة معدياً للآخرين، كما يبقى معرضاً لخطر الإصابة بسرطان الخلية الكبدية بنسبة منخفضة. قد يطور الحامل غير الفعال في النهاية أضداد HBsAb ويزيل الفيروس.[15]

٤) **مرحلة إعادة النشاط:**

يعاد تفعيل حلقة تضاعف الفيروس/الرد المناعي عند بعض الحملة غير الفعالين ، ويتظاهر بارتفاع خمائر الكبد ومستويات HBV DNA أكبر من ٢٠٠٠ IU/مل، إيجابية HBeAb وسلبية HBeAg. ترتبط هذه المرحلة عادة بحدوث طفرة في الفيروس في منطقة precore ما يمنع إفراز HBeAg للهرب من الرد المناعي للجسم واستعادة قدرة التضاعف. هؤلاء المرضى يكونون عادة غير عرضيين والتعب العام هو العرض الأشيع في حال ظهوره.

تتطور نسبة ٢٠% من المرضى حاملي المستضد السطحي أي ١% من جميع البالغين المتعرضين للإنتان الحاد بفيروس HBV نحو تشمع كبد معاوض ثم غير معاوض، قصور خلية كبدية، سرطان خلية كبدية، قصور كبد أو وفاة.[15]

٥) **التهاب الكبد الخفي:**

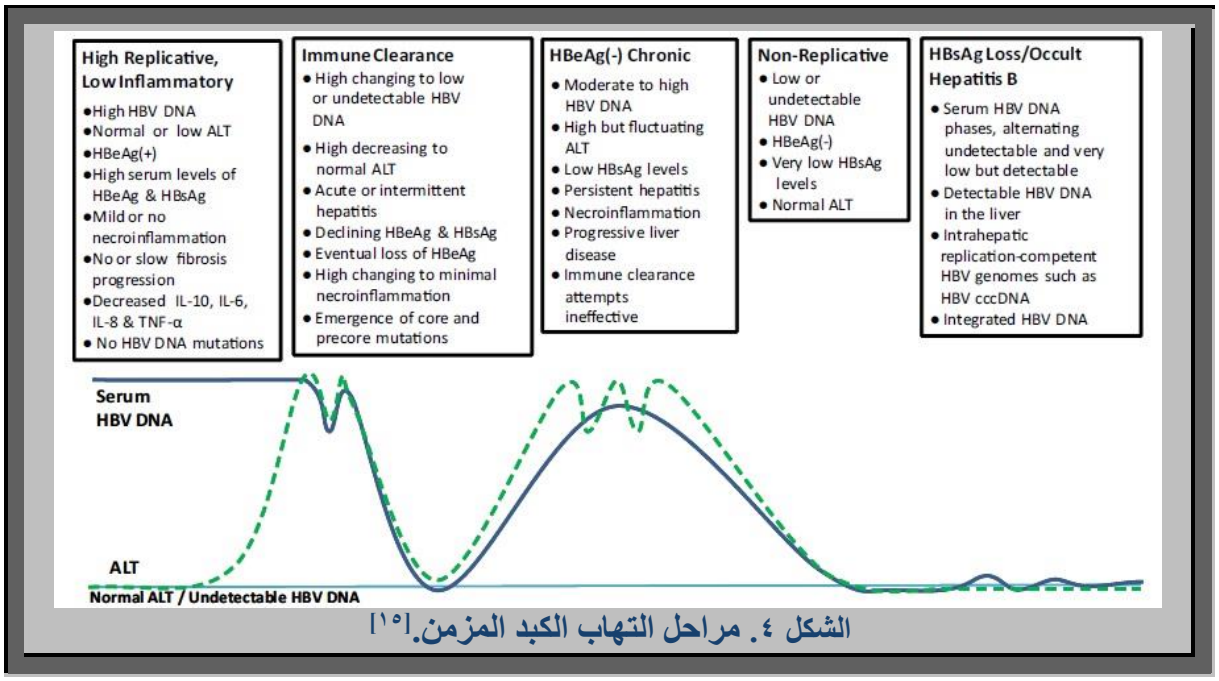
وهو الحالة التي يكون فيها المستضد السطحي HBsAg سلبياً مع وجود HBV DNA في المصل. يفسر هذا بوجود طفرة في المنطقة S التي تصنع بروتين الغلاف.[15]

٦) **مرحلة الشفاء:**

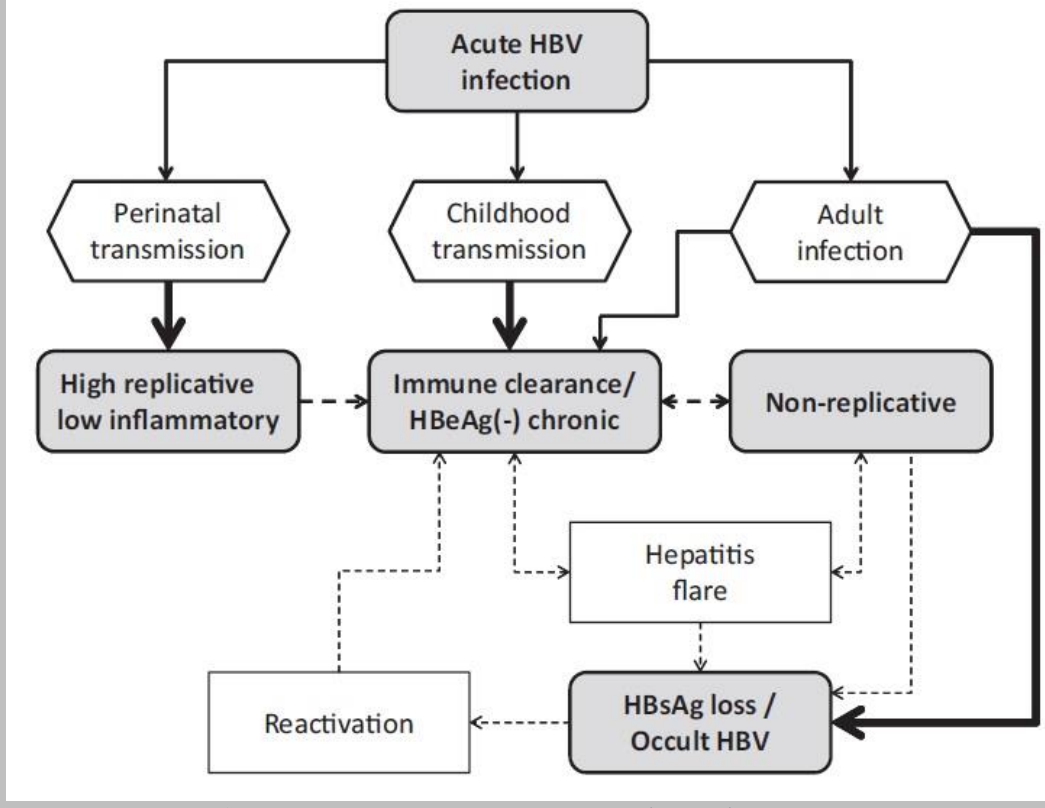
تحصل عند بعض المرضى الذين لديهم قصة سابقة لالتهاب كبد حاد أو مزمن. إذ يكون HBsAg سلبياً لديهم، وHBV DNA غير مقيساً في المصل مع مستويات طبيعية من ناقلات الأمين anti-HBc وanti-HBs.[15]

الجدول ٦. مراحل التهاب الكبد المزمن.[١٠]

Phase	HBsAg	HBeAg	Anti-HBe Ab	Viral load	ALT	Histology	Notes
'Immune tolerant' phase	+	+	–	+++	Normal/ Low	Normal/minimal necroinflammation	Prolonged in perinatally infected individuals; may be short or absent if infected as an adult. High viral load and so very infectious
'Immune reactive' HBeAg-positive chronic hepatitis phase	+	+	–	++	Raised	Moderate/severe necroinflammation	May last weeks or years. High risk of cirrhosis or HCC if prolonged. Increased chance of spontaneous loss of HBeAg with seroconversion to anti-HBe Ab-positive state
'Inactive carrier' phase	+	–	+	–/+	Normal	Normal/minimal necroinflammation	Low risk of cirrhosis or HCC in majority
HBeAg-negative chronic hepatitis phase	+	–	+	Fluctuating +/++	Raised/ Fluctuating	Moderate/severe necroinflammation	May represent late immune reactivation or presence of 'pre-core mutant' HBV. High risk of cirrhosis or HCC
HBsAg-negative phase	–	–	+	–/±	Normal	Normal	Ultrasensitive techniques may detect low-level HBV even after HBsAg loss



الشكل ٤. مراحل التهاب الكبد المزمن.[١٥]



الشكل ٥. التطور الطبيعي لالتهاب الكبد الفيروسي B.[١٥]

التشخيص المخبري:

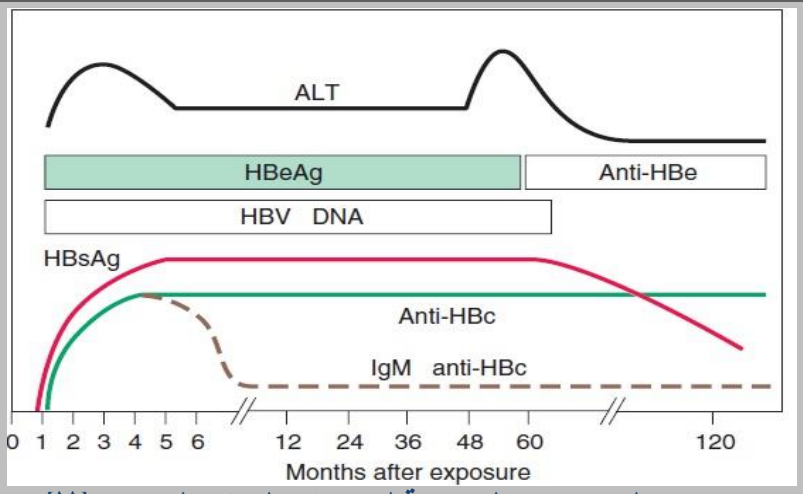
- **الالتهاب الحاد:**

يعتمد تشخيص الالتهاب الحاد على وجود HBsAg وHBcAb، وفي المرحلة الباكرة من الخمج تكون واسمات شدة التضاعف HBeAg وHBV DNA إيجابية. يترافق الشفاء مع اختفاءHBV DNA والانقلاب المصلي للمستضد HBeAg، يتبعه الانقلاب المصلي للمستضد HBsAg. من النادر أن يُشَخَّص المريض في المدة النافذة إذ تكون كل الواسمات المصلية سلبية عدا anti-HBc IgM.[10][14] في التهابات الكبد الحادة التي تشفى يستمر ارتفاع ALT بين ١-٤ أشهر ويبقى زمن البروثرومبين هو المشعر الأهم لتطور المرض.[10][14]

- **الالتهاب المزمن:**

يعرف الالتهاب المزمن بوجود المستضد السطحي HBsAg لأكثر من ٦ أشهر، أما الاستقصاءات الأخرى فتجرى إجراءً رئيسياً لمراقبة تطور المرض ولتقيم الحاجة لبدء معالجة المريض.[10][14] المرضى سلبيو HBeAg مع وظائف كبد طبيعية ومستويات منخفضة من

HBV DNA يعدُّون في حالة الحامل غير الفعال، وهم ذو إنذار جيد، ولا تستطب المعالجة لديهم في هذه الحالة، لكن يجب تفريقهم عن مرضى التهاب الكبد المزمن الفعال سلبي HBeAg.[10][14]



الشكل ٦. الموجودات المخبرية لواسمات التهاب الكبد B. [١١]

الجدول ٧. الواسمات المخبرية لالتهاب الكبد B بمراحله.[١١]

TABLE 332-5 Commonly Encountered Serologic Patterns of Hepatitis B Infection

HBsAg	ANTI-HBs	ANTI-HBc	HBeAg	ANTI-HBe	INTERPRETATION
+	–	IgM	+	–	Acute hepatitis B, high infectivity[a]
+	–	IgG	+	–	Chronic hepatitis B, high infectivity
+	–	IgG	–	+	1. Late acute or chronic hepatitis B, low infectivity 2. HBeAg-negative ("precore-mutant") hepatitis B (chronic or, rarely, acute)
+	+	+	+/–	+/–	1. HBsAg of one subtype and heterotypic anti-HBs (common) 2. Process of seroconversion from HBsAg to anti-HBs (rare)
–	–	IgM	+/–	+/–	1. Acute hepatitis B[a] 2. Anti-HBc "window"
–	–	IgG	–	+/–	1. Low-level hepatitis B carrier 2. Hepatitis B in remote past
–	+	IgG	–	+/–	Recovery from hepatitis B
–	+	–	–	–	1. Immunization with HBsAg (after vaccination) 2. Hepatitis B in the remote past (?) 3. False-positive

[a]IgM anti-HBc may reappear during acute reactivation of chronic hepatitis B.

المعالجة:

المعالجة في الالتهاب الحاد هي معالجة داعمة عرضية مع مراقبة تطور قصور كبدي حاد والذي يحصل في أقل من ١% من الحالات. كما لا يوجد أدلة على أن العلاجات المضادة للفيروسات تخفض من شدة أو مدة الالتهاب الحاد وتستعمل فقط في الحالات الشديدة أو المديدة.[14]

- **تدبير الالتهاب المزمن:**

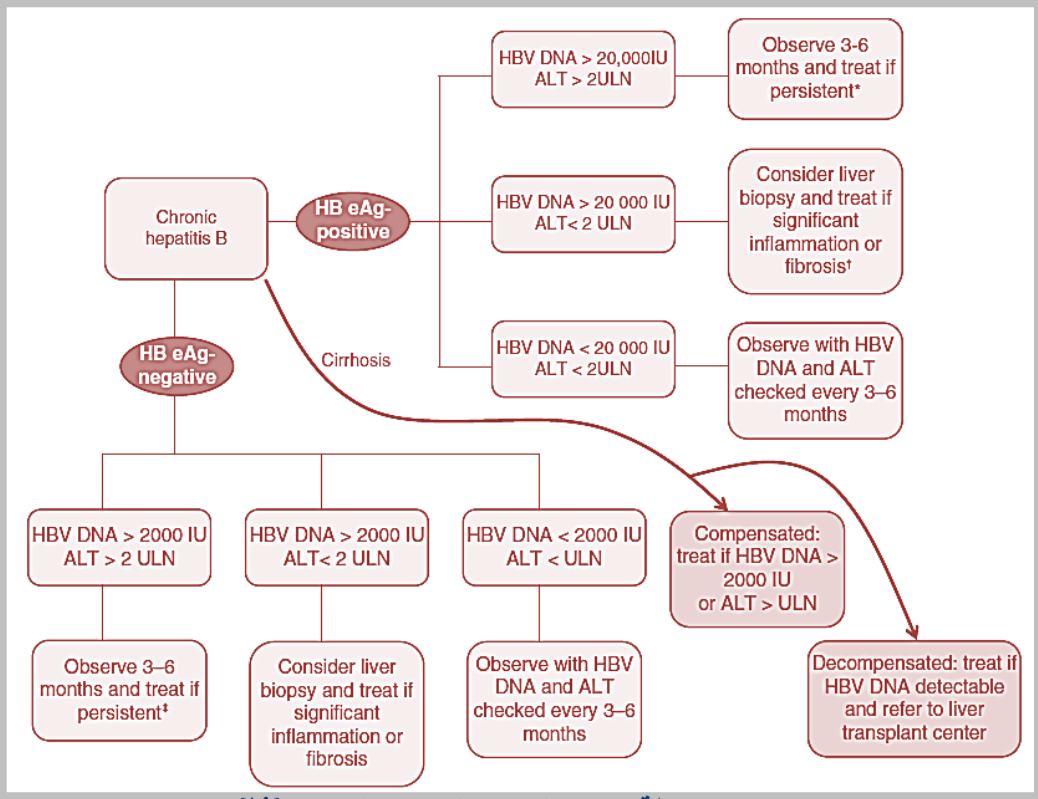
إن الهدف الأساسي هو تثبيط تضاعف الفيروس، الذي يعبر عنه باختفاء HBeAg وسلبية HBV DNA، ولكن من غير الشائع أن تؤدي المعالجة المضادة للفيروسات إلى التخلص الكامل من الفيروس. أما الأهداف الثانوية فتتضمن تخفيف الأعراض إن وجدت ومنع أو تأخير تطور التهاب الكبد المزمن إلى تشمع أو سرطانة خلية كبدية HCC. ويستطب العلاج في حال وجود حمل فيروسي عالي مع التهاب كبد فعال (ارتفاع خمائر الكبد و/أو دلائل نسيجية التهابية أو تليفية).

يوجد نوعان من الأدوية المستعملة في العلاج هما: مشابهات النوكليوتيدات/النوكليوزيدات المباشرة والإنترفيرون ألفا.

الجدول ٨. استطباب علاج التهاب الكبد B المزمن.[١٩]

TABLE 334-4 Recommendations for Treatment of Chronic Hepatitis B[a]

HBeAg STATUS	CLINICAL	HBV DNA (IU/mL)	ALT	RECOMMENDATION
HBeAg-reactive	[b]	$>2 \times 10^4$	≤2 × ULN[c,d]	No treatment; monitor. In patients >40, with family history of hepatocellular carcinoma, and/or ALT persistently at the high end of the twofold range, liver biopsy may help in decision to treat
	Chronic hepatitis	$>2 \times 10^4$[d]	>2 × ULN[d]	Treat[e]
	Cirrhosis compensated	$>2 \times 10^3$	< or > ULN	Treat[e] with oral agents, not PEG IFN
	Cirrhosis decompensated	$<2 \times 10^3$	>ULN	Consider treatment[f]
		Detectable	< or > ULN	Treat[e] with oral agents[g], not PEG IFN; refer for liver transplantation
		Undetectable	< or > ULN	Observe; refer for liver transplantation
HBeAg-negative	[b]	$\leq 2 \times 10^3$	≤ULN	Inactive carrier; treatment not necessary
	Chronic hepatitis	$>10^3$	1 to >2 × ULN[d]	Consider liver biopsy; treat[h] if biopsy shows moderate to severe inflammation or fibrosis
	Chronic hepatitis	$>10^4$	>2 × ULN[d]	Treat[h,i]
	Cirrhosis compensated	$>2 \times 10^3$	< or > ULN	Treat[e] with oral agents, not PEG IFN
		$<2 \times 10^3$	>ULN	Consider treatment[f]
	Cirrhosis decompensated	Detectable	< or > ULN	Treat[h] with oral agents[g], not PEG IFN; refer for liver transplantation
		Undetectable	< or > ULN	Observe; refer for liver transplantation



الشكل ٧. خطة علاج التهاب الكبد B المزمن.[١٩]

← العوامل المضادة للفيروسات العاملة على النوكليوتيدات/النوكليوزيدات:

وهي أساس العلاج وتعطى فموياً، وتعمل عن طريق تثبيط الانتساخ العكسي لل RNA إلى HBV DNA بواسطة DNA polymerase، لكنها لا تملك تأثير مباشر على cccDNA لذلك فإن النكس شائع بعد إيقافها. من المخاوف المهمة المرافقة لاستعمالها هي تطور الطفرات المقاومة لها بسبب الاستعمال المديد، وهذا يبدو أوضح مع الأجيال القديمة منها مثل lamivudine. بينما يعدُّ entecavir وtenofovir فعالين فعالية كبيرة مع مقاومة جيدة للمقاومة الجينية، لذلك يستعملان كخط أول في العلاج.[10]

- Lamivudine: على الرغم من فعاليته لكن الاستعمال طويل الأمد له يختلط بتطور طفرات مقاومة في HBV DNA polymerase، والتي قد تحدث بعد ٩ أشهر من الاستعمال وتتظاهر بارتفاع الحمل الفيروسي أثناء المعالجة.[10]
- entecavir وtenofovir : تعتبر المعالجة بعنصر وحيد منها أكثر فعالية من المعالجة ب Lamivudine في إنقاص الحمل الفيروسي عند المرضى إيجابيي أو سلبيي HBeAg. وقد تحدث المقاومة عليهما في ١-٢% بعد ٣ سنوات.[10]

← الإنترفيرون ألفا:

وهو الأكثر فعالية لدى المرضى مع حمل فيروسي قليل ومستوى ناقلات أمين في المصل أكبر من ضعفي الطبيعي، حيث يعمل عندهم على تعزيز الاستجابة المناعية الأصلية. عند مرضى

إيجابيي HBeAg فإن ٣٣% يخسرون المستضد e خلال ٤-٦ أشهر من العلاج. بينما يكون العلاج أقل فعالية عند المرضى سلبيي HBeAg حتى مع مدة علاج أطول. يعدُّ استعمال الإنترفيرون مضاد استطباب في حال وجود تشمع كبد حيث قد يسبب ارتفاعاً في الخمائر الكبدية ويسرع حصول قصور الكبد. التأثيرات الجانبية شائعة وتتضمن التعب، الاكتئاب، الهيوجية، تثبيط نقي العظم وتحريض أمراض الدرق المناعية.[10]

الجدول ٩. مقارنة بين أدوية التهاب الكبد B المزمن.[١٣]

TABLE 334-3 Comparison of Pegylated Interferon (PEG IFN), Lamivudine, Adefovir, Entecavir, Telbivudine, and Tenofovir Therapy for Chronic Hepatitis B[a]

FEATURE	PEG IFN[b]	LAMIVUDINE	ADEFOVIR	ENTECAVIR	TELBIVUDINE	TENOFOVIR
Route of administration	Subcutaneous injection	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral
Duration of therapy[c]	48–52 weeks	≥52 weeks	≥48 weeks	≥48 weeks	≥52 weeks	≥48 weeks
Tolerability	Poorly tolerated	Well tolerated	Well tolerated; creatinine monitoring recommended	Well tolerated	Well tolerated	Well tolerated; creatinine monitoring recommended
HBeAg seroconversion						
1 yr Rx	18–20%	16–21%	12%	21%	22%	21%
>1 yr Rx	NA	up to 50% @ 5 yrs	43% @ 3 yrs[d]	31% @ 2 yrs 44% @ 6 yrs	30% @ 2 yrs	40% @ 5 yrs
Log_{10} HBV DNA reduction (mean copies/mL)						
HBeAg-reactive	4.5	5.5	median 3.5–5	6.9	6.4	6.2
HBeAg-negative	4.1	4.4–4.7	median 3.5–3.9	5.0	5.2	4.6
HBV DNA PCR negative (<300–400 copies/mL; <1000 copies/mL for adefovir) at end of yr 1						
HBeAg-reactive	10–25%	36–44%	13–21%	67% (91% @ 4 yrs)	60%	76%
HBeAg-negative	63%	60–73%	48–77%	90%	88%	93%
ALT normalization at end of yr 1						
HBeAg-reactive	39%	41–75%	48–61%	68%	77%	68%
HBeAg-negative	34–38%	62–79%	48–77%	78%	74%	76%
HBsAg loss yr 1	3–4%	≤1%	0%	2%	<1%	3%
>yr 1	12% 5 yr after 1 yr of Rx	No data	5% at yr 5	6% at yr 6	No data	8% at yr 5
Histologic improvement (≥2 point reduction in HAI) at yr 1						
HBeAg-reactive	38% 6 months after	49–62%	53–68%	72%	65%	74%
HBeAg-negative	48% 6 months after	61–66%	64%	70%	67%	72%
Viral resistance	None	15–30% @ 1 yr 70% @ 5 yrs	None @ 1 yr 29% @ 5 yrs	≤1% @ 1 yr[e] 1.2% @ 6 yrs[e]	Up to 5% @ yr 1 Up to 22% @ yr 2	0% @ yr 1 0% through yr 8
Pregnancy category	C	C[f]	C	C	B	B
Cost (US$) for 1 yr	~$18,000	~$2,500	~$6,500	~$8,700[g]	~$6,000	~$6,000

الوقاية:

يعدّ الأفراد مصدراً للعدوى عند وجود علامات استنساخ فيروسي مستمر، مثل HBeAg أو مستويات عالية من HBV DNA. ويمكن أن يتواجد HBV DNA في اللعاب، البول، السائل المنوي، المفرزات المهبلية بالإضافة للدم. يعدّ HBV مسبباً للعدوى أكثر ب ١٠ أضعاف من HCV والذي يعتبر بدوره مسبباً للعدوى أكثر ب ١٠ أضعاف من HIV.[10]

تتضمن الإجراءات الوقائية تعديل السلوك (تجنب الممارسات الجنسية الشاذة، استعمال إبر عقيمة). بالإضافة إلى التمنيع الإيجابي (التلقيح) والسلبي (الغلوبولينات المناعية الوريدية، التي تعطى للولدان لأمهات مصابات ولمتلقي الكبد المزروع).[10][17]

يوجد لقاح مأشوب لالتهاب الكبد B يحتوي HBsAg وهو يؤمن تمنيع فعال بنسبة ٩٥% لدى الأشخاص السليمين. كما يجب إعطاؤه عند الأفراد عاليي الخطورة. لكنه غير فعال عند المصابين مسبقاً بالفيروس. يجب إعطاء هذا اللقاح لكل المواليد الجدد حيث يعطى على ٣ جرعات. ولا يوجد داعٍ لتكرار الجرعة الداعمة كل ٥ سنوات إلا للأشخاص ذوي الخطورة العالية.[10][17]

يمكن الوقاية من الإصابة في حال العدوى أو تخفيفها عن طريق الحقن العضلي للغلوبين المصلي عالي التمنيع hyperimmune serum globulin المحضر من الدم الحاوي على anti-HBs، ويفضل إعطاؤه في٢٤ ساعة أو أسبوع على الأكثر من التعرض للدم الملوث مثل وخزة إبرة ملوثة.[10]

حديثو الولادة لأمهات مصابات بالفيروس يجب أن يتلقوا اللقاح والغلوبولين المناعي عند الولادة، ومن ثم تُرَاقب الواسمات عندهم بعد ١٢ شهر.[10]

التهاب الكبد الفيروسي C

مقدمة:

شكل فيروس التهاب الكبد C مشكلة صحية كبرى واجهت البشرية حيث أطلق عليه في عام ١٩٧٥ اسم non-A, non-B hepatitis وشخص عن طريق الاستبعاد، وفي عام ١٩٨٩ استنسخَتْ سلسلة وحيدة من cDNA تعود لفيروس جديد مسؤول عن معظم التهابات الكبد بعد نقل الدم، والتهاب الكبد non-A, non-B hepatitis المنقول عن طريق الحقن، سُمِّيَ بفيروس التهاب الكبد C.[20]

البنية الفيروسية والجزيئية:

يعدُّ فيروس التهاب الكبد C فيروساً صغيراً يقيس ٤٠-٦٠ نانومتر، ينتمي لعائلة الفيروسات الصفراء Flaviviridae، وهو فيروس مكور الشكل مغلف يتكون من ثلاث مكونات أساسية هي: الغلاف الفيروسي، المحفظة وسلسلة مفردة من الحمض النووي الريبي RNA إيجابي القطبية. تشكل المحفظة وسلسلة ال RNA ما يدعى اللب core.[21] ترمز المادة الوراثية للفيروس لعديد ببتيد يتشكل من ٣٠٠٠ حمض أميني يشكل طليعة البروتين الفيروسي البدئي، وهو بروتين غير فعال يُقَسَّمْ بواسطة الانزيمات الحالة للبروتين إلى بروتينات عدة بنيوية وغير بنيوية.[22]

الجينوم:

يتألف من جزيئة من الحمض النووي الريبي RNA أحادي الشريط ذو قطبية موجبة، يحتوي على ٩٦٠٠ نيكلوتيد ترمز لطليعة البروتين الفيروسي. ترمز بروتينات الفيروس C باتجاه واحد من 5′ إلى 3′ إذ توجد منطقة غير مرمزة في كلا النهايتين 5′و3′ وبينهما المنطقة المرمزة.[22]

١. **المنطقة غير المرمزة:**

تتألف من ٣٣٠-٣٤٥ نيكلوتيد وتحوي متتاليات أكثر ثباتاً مقاومة للتدرك بسبب الروابط البروتينية القوية.[22]

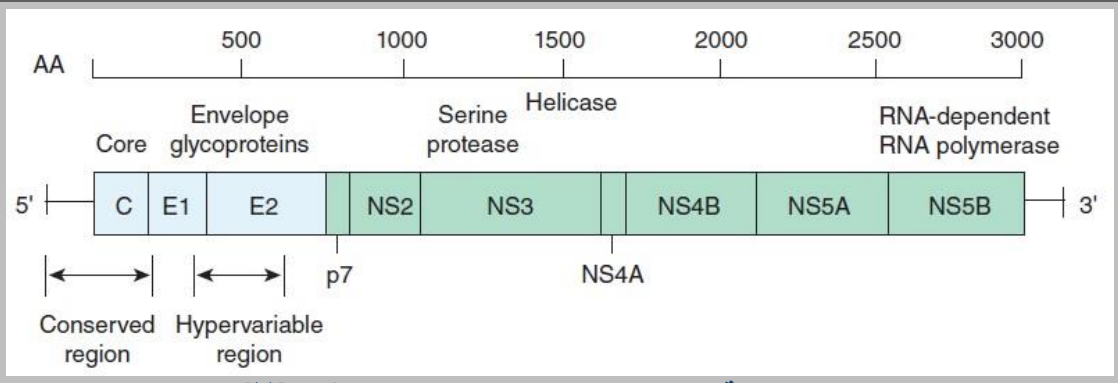
٢. **المنطقة المرمزة:**

تسهم في تركيب البروتينات البنيوية مثل بروتينات اللب C وبروتينات الغلاف E1,E2. والبروتينات الغير بنيوية مثل NS_2, NS_3, NS_4A, NS_4B, NS_5A, NS_5B.[22] وتتألف هذه المنطقة من:

أ- المنطقة C: وهي الأكثر ثباتاً ومسؤولة عن ترميز بروتينات اللب core المتشابهة بين الأنماط المختلفة.

ب- المنطقة E_1,E_2: مسؤولة عن تركيب بروتينات الغلاف وهي مناطق شديدة التغير ومسؤولة عن التنوع الشديد للفيروس وخاصة المنطقة E_2 إذ تحوي على منطقتين مفرطتي التغير هما HVR_1 وHVR_2.

ت- المنطقة NS_5 ← NS_2: مسؤولة عن تشكيل البروتينات الغير بنيوية وتؤدي وظيفة مهمة في حلقة التضاعف الفيروسي كما تملك وظائف مهمة أخرى. تعدُّ المنطقة NS_{5a} هي المسؤولة عن تحديد القدرة على الاستجابة للإنترفيرون أو المقاومة له لذلك تسمى المنطقة المحددة للحساسية للإنترفيرون.[22]



الشكل ٨. بنية جينوم HCV والبروتين المرتبط به.[١١]

الأنماط الجينية للفيروس:

أظهرت الأبحاث التي أجريت على الفيروس C وجود اختلافات في تتالي النكليوتيدات في السلاسل الفيروسية التي عزلت من عدة مناطق حول العالم. إذ حُدِّدَتْ ٦ أنماط جينية genotypes مسماة بأرقام عائدة لتسلسل كشفها وكل نمط مقسم إلى أنماط عدة فرعية يشار لها بالحروف الصغيرة. هذا التنوع الشديد يعود إلى الطفرات التي تنجم عن أخطاء عفوية تحدث من قبل RNA Polymerase أثناء تضاعف الجين.[23] يقدر الاختلاف الجيني بين الأنماط ب ٣٠-٥٠% أما ضمن النمط الواحد فالاختلاف بين ١٥-٣٠% بين تحت الأنماط.

الجدول ١٠. الأنماط الجينية الفرعية وتحت الفرعية ل HCV.[٢٣]

Geno type	Assigner subtype
1	a,b,c,d,e,f,g,h,i,j,k,l,m
2	a,b,c,d,e,f,g,h,i,k,l,m
3	a,b,c,d,e,f,g,h,i,k
4	a,c,d,e,f,g,h,k,l,m,n,o,p,q,r,s
5	A
6	a,b,,d,e, f,g,h,i,j,k,l,m,n

يعتبر النمط الجيني الأول الأكثر شيوعاً حول العالم حيث يشكل ٤٠-٨٠% من كل الأنماط.

تنتشر هذه الأنماط جغرافياً حسب التالي[23]:

- النمط $1a$: أمريكا الشمالية والجنوبية وأستراليا.

- النمط 1_b: أوروبا وآسيا.
- النمط 2_a: اليابان والصين.
- النمط 2_b: أمريكا وشمال أوروبا.
- النمط 2_c: جنوب أوروبا وغربها.
- النمط 3_a: أستراليا وجنوب آسيا.
- النمط 4_a: مصر.
- النمط 4_c: أفريقيا الوسطى.
- النمط 5_a: جنوب أفريقيا.
- النمط 6_a: هونغ كونغ وماكاو وفيتنام.

إذ يفيد تحديد الأنماط الجينية في العلاج وتحديد الاستجابة له، في حين لا يؤثر بحدة المرض أو سرعة تطور المرض.

- فمثلاً النمط 1_b لا يستجيب للمعالجة استجابة جيدة ويحتاج لمدة علاج أطول كما يترافق مع الأمراض الكبدية الشديدة والتطور نحو سرطان الخلية الكبدية.
- أما الأنماط 2 و3 تستجيب بشكل أفضل (٧٠-٨٠%) وخلال فترة قصيرة.

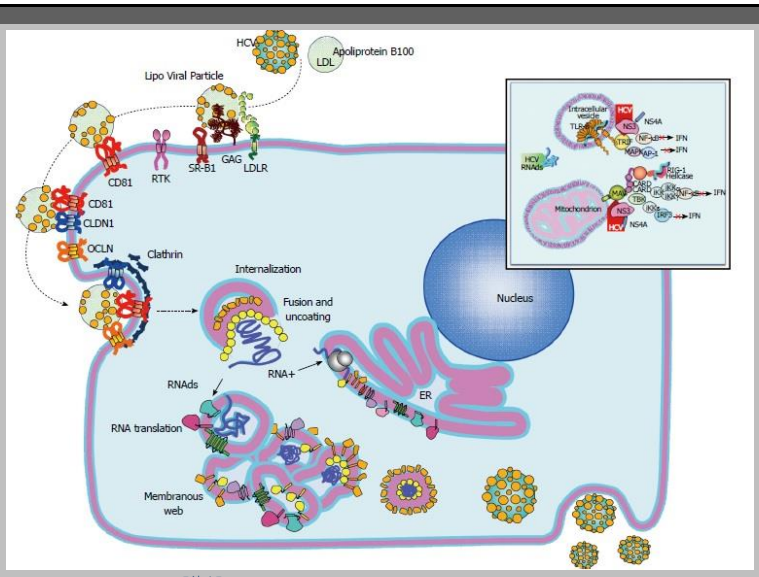
الشكل ٩. التوزع الجغرافي لأنماط HCV. [٢٠]

دورة حياة الفيروس:

تبدأ دورة حياة الفيروس عند ارتباطه مع المستقبلات الخاصة على سطح الخلية الهدف وأهمها CD_{81} وLDL. يتواسط هذا الارتباط بروتين الغلاف E_2، وينجم عنه تشكل معقد الدخول. ثم يحدث انخماص في غشاء الخلية في موقع الدخول يحيط بالمعقد كاملاً مشكلاً حويصلاً يتحرر في سيتوبلازما الخلية. إذ يندمج غلاف الفيروس بغلاف الحويصل محرراً الجينوم الفيروسي.[22][24]

يُتَرْجَم الجينوم الفيروسي إلى عديد الببتيد الأولي بواسطة RNA polymerase الفيروسي، ثم ينشطر عديد الببتيد هذا بواسطة الببتيداز الخلوية والبروتياز الفيروسية ليعطي بروتينات الفيروس البنيوية وغير البنيوية.[22][24] تبدأ بعدها عملية تضاعف الجينوم الفيروسي باستخدام شريط ال RNA الفيروسي كقالب من قبل أنزيم بوليميراز الفيروس الذي يقوم بنسخ ال RNA إيجابي القطبية إلى RNA سلبي القطبية يستخدم كقالب لاصطناع RNA مماثل لجينوم الفيروس.

ثم يتشكل معقد التضاعف الفيروسي من ارتباط البوليميراز الفيروسي مع البروتينات الغير بنيوية. يتلوها مرحلة تجميع أجزاء الفيروس حيث تتفاعل بروتينات المحفظة مع سلسلة ال RNA لتشكيل المحفظة الفيروسية التي تغلف الجينوم، ثم تتم إحاطتها بالغلاف الفيروسي، ويتلو ذلك توضع البروتينات الغلافية E_1 وE_2 على الغلاف.[22][24] أخيراً تتحرر النسخ الفيروسية الجديدة من الخلايا المصابة إذ تحمل ضمن حويصلات إلى سطح الخلية. يذكر أن كامل دورة حياة الفيروس تتم في السيتوبلازما الخلوية دون الدخول إلى نواة الخلية.[22][24]



الشكل ١٠. دورة حياة HCV. [٢٤]

الإمراضية:

يصيب الفيروس الخلية الكبدية إصابةً رئيسيةً، وليس من الواضح لأن الأذية الكبدية ناجمة عن التأثير الممرض للفيروس أو نتيجة الرد المناعي للثوي. كما لا توجد أسباب واضحة لقدرة بعض المرضى على التخلص من العدوى في الطور الحاد بينما دخول الباقي في مرحلة الإزمان.

تبدأ استجابة المصاب للعدوى بقيام الخلايا التائية المساعدة TH1 وTH2 بتحرير العديد من السيتوكينات التي تنشط اللمفاويات البائية واللمفاويات التائية السامة للخلايا، والتي تقوم بقتل الخلايا الكبدية المصابة، كما تفرز سيتوكينات تمنع تضاعف الفيروس. إذ تشتمل الاستجابة المناعية على

المناعة الخلطية (انتاج الأضداد) والمناعة الخلوية وفي معظم المرضى لا تتمكن هذه المناعة من القضاء على الفيروس بشكل كامل. يسبب التهاب الكبد C العدوى الحادة والمزمنة، وتكون غير عرضية عادة. تتخلص نسبة ١٥-٤٥% من المصابين بالفيروس تلقائياً في غضون ٦ أشهر من العدوى دون علاج، أما النسبة المتبقية ٥٥-٨٥% فسوف تصاب بالعدوى المزمنة. يتميز التهاب الكبد C بارتشاح التهابي فصي ثم تنخر حول الفصيصات ثم التليف في النهاية. كما تؤهب الإصابة بالفيروس لسرطان الخلية الكبدية.[11][20][21][22]

الوبائيات:

يقدر أن عدد المصابين حول العالم يتراوح بين ١٣٠-١٧٠ مليون شخص، مع نسبة انتشار ٢-٣% حول العالم، و٣-٤ ملايين إصابة جديدة سنوياً. تختلف نسبة انتشار وتوطن الفيروس بشدة بين المناطق المختلفة، إذ تكون النسبة مرتفعة في إفريقيا والشرق الأوسط، تمتلك مصرو الكاميرون السعودية والعراق وسوريا العدد الأكبر من الحالات بنسبة انتشار ٢-١٥%، بينما أمريكا الشمالية واستراليا واليابان وأوروبا تسجل أقل نسب انتشار <٢%.[20] يوجد أكثر من نصف المصابين عالمياً في الهند ومصرو باكستان وإندونيسيا.

طرق الانتقال:

١. **الطريق الخلالي**[24] :

وهو أهم الطرائق التي تسبب انتقال العدوي بفيروس HCV وتتضمن عدة طرائق:

- نقل الدم ومشتقاته.
- الإبر والأدوات الملوثة.
- التحال الدموي.
- زراعة الأعضاء.
- العمليات الجراحية.
- الوشم والوخز بالإبر الصينية.

٢. **الطريق الجنسي**[24] :

يشكل الانتقال الجنسي نسبة ٣-٦% وتزداد هذه النسبة في حال وجود أمراض جنسية أخرى أو HBV أو HIV أو في حالة تعدد الشركاء الجنسيين.

٣. **الانتقال الوالدي الجنيني**[24][25] :

ينتقل HCV أثناء الحمل بنسبة أقل من ٣% وخلال الولادة بنسبة ٥% وليس هنالك فارق في معدل الانتقال بين الولادة الطبيعية والقيصرية. ترتفع هذه النسبة في حال ترافق HCV مع HIV وقد تصل إلى ٢٠%. لم يذكر انتقال الفيروس عن طريق الإرضاع الوالدي لكن لا ينصح به.

٤. **طرق أخرى**[24] :

مثل تعرض الجلد والأغشية المخاطية تعرُّضاً مباشراً للدم المخموج، إذ يبلغ معدل انتقال العدوي بالاحتكاك اليومي المنزلي مع المرضى ٤%. وهنالك نسبة ١٠% من الحالات لا تعرف طريقة انتقال العدوى فيها.

التظاهرات السريرية:

تتراوح مدة حضانة الفيروس بين ١٥-١٥٠ يوم ويمكن عزل الفيروس من المصل بعد ١-٢ أسبوع فقط. في أغلب الحالات تكون الإصابة الحادة لا عرضية.

في حال تطور أعراض فإنها تبدأ عادة بعد ٦-٨ أسابيع من التعرض للفيروس وتستمر ٣-١٢ أسبوع. يشاهد اليرقان عند ٢٥% فقط من المرضى كما يلاحظ الحمى، التعب، اغمقاق البول، الأم البطني، نقص الشهية، الغثيان، الإقياء، الألم المفصلي عند ١٠-٢٠% من المرضى.[26]

- التظاهرات خارج الكبدية:

وتحدث في حال إزمان المرض إذ تنجم عن رد الفعل المناعي للجسم وتتضمن[27] :

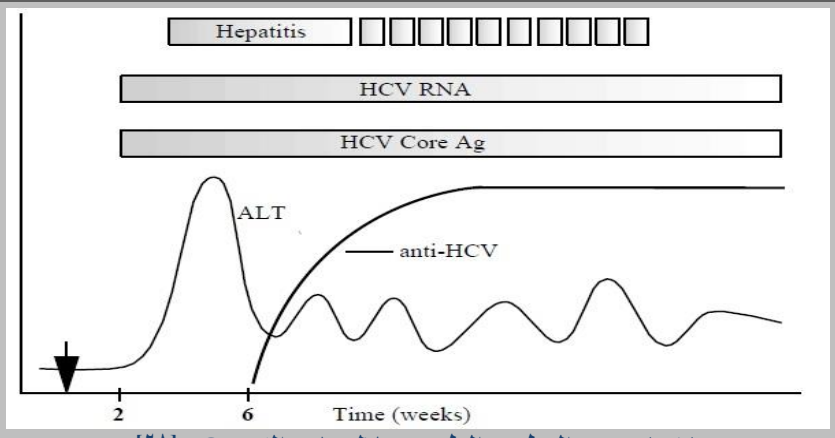
- تظاهرات وعائية: مثل الفرفريات وتنجم عن الغلوبولينات القرية.
- تظاهرات لمفاوية تكاثرية: مثل لمفوما B لاهودجكين.
- تظاهرات كلوية: مثل التهاب الكبب الكلوية الغشائي التكاثري MPGN.
- تظاهرات جلدية: مثل الحكة، الحزاز المسطح.
- تظاهرات درقية: مثل أمراض الدرق المناعية الذاتية.
- تظاهرات روماتزمية وعصبية.

التطور الطبيعي لالتهاب الكبد C:

تتطور معظم الحالات إلى التهاب كبد مزمن وقد فسرت نسبة الإزمان العالية بتعدد الطفرات التي تطرأ على الفيروس. يعرف الالتهاب المزمن باستمرار تواجد الفيروس بعد ٦ أشهر من الإصابة إذ يمكن كشف HCV RNA في الدم مع وجود أضداد ال HCV وارتفاع متقطع في مستويات ALT. كما أن ثلث المرضى المصابين بالتهاب مزمن لديهم مستويات طبيعية من ALT دون ذرى ارتفاع في مستوياته.[28] معظم المصابين يكونون غير عرضيين لكنهم يبدون دلائل نسيجية على وجود إصابة كبدية بالمرض، إذ تعدُّ خزعة الكبد هي المعيار لتحديد مرحلة ودرجة الالتهاب الكبدي المزمن. تقريباً ٧٥-٨٥% من المرضى المصابين ب HCV سوف يطورون التهاب كبد مزمن،

٦٠-٧٠% سوف يطورون تشحم أو تليف كبدي، ٥-٢٠% سيطورون تشمع كبد وفي ١-٥% من الحالات ستحدث اختلاطات مهددة للحياة وسرطانة خلية كبدية خلال ٢٠ عام.[20]

أهم العوامل المساعدة على حدوث أذية مزمنة :الجنس المذكر، العمر المتقدم، العرق الأسود، الحمل الفيروسي العالي، مصدر الخمج، وجود أعراض شديدة في الطور الحاد، وجود مستويات عالية لناقلات الأمين في الطور الحاد، وجود أخماج مرافقة مثل HBV وHIV أو الكحولية.



الشكل ١١. التطور الطبيعي لالتهاب الكبد C. [٢٨]

التشخيص المخبري:

تشكل الأساس لتشخيص الإصابة بفيروس التهاب الكبد C ومتابعة استجابة المريض للعلاج.

تجرى عند الأشخاص ذوي الخطورة العالية مثل: المرضى المحتاجين لنقل دم متكرر، مدمني المخدرات الوريدية، مرضى التحال الدموي، العاملين في المجال الصحي، الولدان من أمهات مصابات بالتهاب الكبد C والمرضى الذين يبدون أعراض كبدية أو لديهم ارتفاع في خمائر الكبد.

وأهم هذه التحاليل هي[20][29]:

١. **معايرة خمائر الكبد:**

تتحرر ALT في الدوران عند تأذي الخلايا الكبدية إذ ترتفع مستوياتها في الدم بعد ٢-٨ أسابيع من العدوى. تبلغ ١٠ أضعاف الحد الأعلى الطبيعي وقد تصل في الحالات الحادة إلى ٢٠ ضعف بينما في المزمنة ترتفع بشكل معتدل لعدة أضعاف. تعدُّ معايرتها ذات فائدة قليلة في تشخيص المرض أو تطور الإصابة، وتتركز الفائدة منها في المتابعة أثناء العلاج. يذكر وجود تأرجح في قيمها لذلك لا تكفي قيمة واحدة كما أن قيمها الطبيعية لا تعدُّ عن الشفاء أو الاستجابة التامة للعلاج.

٢. **تحري الأجسام المضادة للفيروس Anti HCV Antibody:**

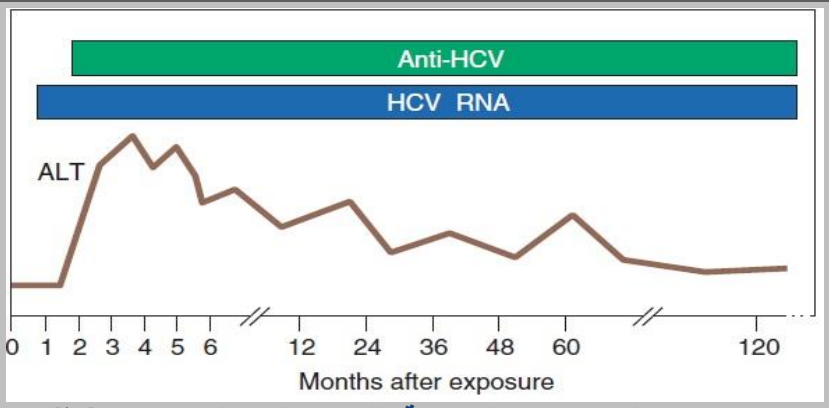
إذ إنَّ وجود هذه الأضداد هو دليل على وجود إصابة بالفيروس لكنها لا تمكن من معرفة كون الإصابة سابقة أو حالية أو شافية. تتأخر عادة في الظهور حتى ٣ أشهر من العدوى. لا يرتبط

وجودها بتطور أو تراجع المرض. وتترافق إيجابيتها عادة مع إيجابية ال PCR. يتحرَّى عنها باستخدام طريقة الإليزا.

٣. **تحري الجينوم الفيروسي HCV RNA:**

ويتم ذلك باستعمال اختبار ال PCR الذي يسمح بتشخيص الإصابة في الأسبوع ١-٢ كما أنه يفيد في ثلاثة أمور:

- تحري وجود الفيروس في الدم عند الشخص المتوقع إصابته لتأكيد الإصابة أو نفيها.
- تحديد كمية الفيروس في الدم أو الحمل الفيروسي ويجرى في بداية العلاج وأثناءه وعند نهايته وبعد ٦ أشهر منه وذلك لتحديد فعالية العلاج ونكس المرض بعده.
- تحديد النمط الفيروسي وذلك لأهميته في تحديد العلاج.



الشكل ١٢. الموجودات المخبرية لالتهاب الكبد المزمن C. [١٠]

المعالجة:

يتميز فيروس HCV عن معظم الفيروسات الممرضة الأخرى-مثل HBV أو HIV-بغياب الأرشيف الجيني أو الاحتياطي الكامن ضمن نواة الخلية المضيفة كون كامل دورة حياة الفيروس تتم في السيتوبلازما الخلوية كما ذكرنا، لذلك فإن هدف العلاج هو الشفاء والقضاء الكامل على الفيروس وليس كبحه، مما يخفض خطر التشمع والسرطان ويحسن البقيا.[21]

تطور علاج التهاب الكبد C تطوراً كبيراً في العقود الماضية منذ اكتشافه، إذ قدِّم الإنترفيرون ألفا لعلاجه في عام ١٩٩١ وتكون النظام العلاجي تكوناً رئيسياً من الإنترفيرون مع الريبافيرين. وفي عام ٢٠١١ قدِّم أول الأدوية المثبطة للبروتياز telaprevir وboceprevir استعمل بالمشاركة مع الإنترفيرون والريبافيرين عند مرضى النمط 1. ثم حدث تعديل ثوري في العلاج في عام ٢٠١٣ مع الموافقة على أول الأدوية المضاهية للنوكليوزيد وهو sofosbuvir.[13] تعتمد خطة العلاج ومدته على النمط الفيروسي الموجود، ويعرف الشفاء اختفاء وجود الفيروس في الدم بعد ٦ أشهر من

إنهاء العلاج، إذ يمكن للفيروس أن يعاود تكاثره في ٣ أشهر من انتهاء العلاج.[10] يعد فقر الدم الانحلالي أهم التأثيرات الجانبية للريبافيرين فضلاً عن التأثيرات الماسخة للأجنة.[10] توضح الجداول التالية استطبابات وتوصيات وخطط علاج التهاب الكبد C المزمن.

الجدول ١١. استطبابات ومضادات استطباب العلاج.[١٠]

Standard Indications for Therapy

All patients with chronic HCV infection (detectable HCV RNA, with or without elevated ALT) except for those with short life expectancies owing to comorbid conditions.

Any stage of fibrosis; highest priority for advanced fibrosis [METAVIR stage 3]/ cirrhosis [METAVIR stage 4] (pretreatment biopsy is no longer embraced and has been supplanted by noninvasive measures of fibrosis, e.g., imaging to determine liver elasticity)

Responsiveness in groups previously refractory to interferon-based therapy (HIV-HCV co-infection, renal insufficiency, African American and Latino ethnicity, *IL28B* non-C haplotype, obesity, insulin resistance, hepatic decompensation, etc.) is not diminished to contemporary direct-acting oral combination regimens.

Retreatment Recommended

Relapsers, partial responders, or nonresponders after a previous course of interferon-based therapy or prior direct-acting antiviral therapy (see genotype-specific recommendations below).

Antiviral Therapy Not Recommended

Pregnancy: No clinical studies of direct-acting antivirals during pregnancy are available. Ribavirin is contraindicated during pregnancy; therefore, any regimen including ribavirin should not be used. Sofosbuvir; sofosbuvir + ledipasvir; and paritaprevir/ritonavir + ombitasvir + dasabuvir are classified as pregnancy category B, but the other direct-acting antivirals do not have a pregnancy classification. Therefore, these therapies are not indicated routinely in pregnancy and should be used, with caution, only if the benefit of treatment outweighs the potential for fetal risk.

الجدول ١٢. خطة علاج التهاب الكبد المزمن C حسب النمط[10][30]

FAILED PRIOR PEG IFN/RIBAVIRIN THERAPY, NO CIRRHOSIS
Genotype 1a
ledipasvir + sofosbuvir 12 weeks
paritaprevir/ritonavir + ombitasvir + dasabuvir + RBV 12 weeks
sofosbuvir + simeprevir 12 weeks
daclatasvir + sofosbuvir 12 weeks
grazoprevir + elbasvir 12 weeks (without ELB NS5A RASs) or + RBV x 16 weeks (ELB NS5A RASs)
sofosbuvir + velpatasvir 12 weeks
Genotype 1b
ledipasvir + sofosbuvir 12 weeks
paritaprevir/ritonavir + ombitasvir + dasabuvir 12 weeks
sofosbuvir + simeprevir 12 weeks
daclatasvir + sofosbuvir 12 weeks
grazoprevir + elbasvir 12 weeks
sofosbuvir + velpatasvir 12 weeks
Genotype 2
sofosbuvir + velpatasvir 12 weeks
daclatasvir + sofosbuvir 12 weeks
Genotype 3
sofosbuvir + velpatasvir 12 weeks
daclatasvir + sofosbuvir 12 weeks
Genotype 4
sofosbuvir + velpatasvir 12 weeks
ledipasvir + sofosbuvir 12 weeks
paritaprevir/r + ombitasvir + RBV 12 weeks (no dasabuvir)
grazoprevir + elbasvir 12 weeks (prior relapse) or + RBV 16 weeks (prior nonresponse)
Genotypes 5, 6
sofosbuvir + velpatasvir 12 weeks
ledipasvir + sofosbuvir 12 weeks

الوقاية:

لا يوجد حتى الآن طرائق وقاية فاعلة أو منفعلة بعد الإصابة ب HCV.[10] لذلك تقتصر طرائق الوقاية على منع انتقاله وتتضمن هذه الطرائق:

- كشف وجود الأضداد في جميع مصارف الدم عند المتبرعين بالدم.
- التخلص من وحدات الدم التي ترتفع فيها أنزيمات الكبد حتى في حال سلبية الأضداد.
- استعمال الإبر لمرة واحدة خصوصاً عند مدمني الحقن ومرضى التحال.
- الابتعاد عن تناول الكحول.
- التعقيم الكافي للمعدات الجراحية والطبية التي يعاد استعمالها.
- أخذ لقاح HBV عند مرضى الخطورة العالية.

الفيتامين B12

مقدمة:

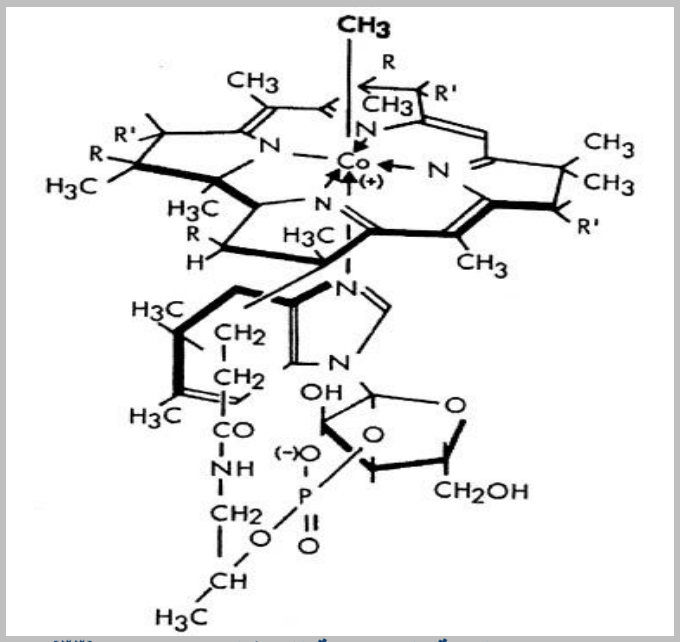
الفيتامين B_{12} الذي يعرف أيضاً باسم الكوبالامين هو فيتامين منحل في الماء وواحد من ٨ في عائلة الفيتامينات B. يُحصل عليه من المنتجات الحيوانية مثل اللحم الأحمر، البيض ومشتقات الحليب. يُمتَص في الجسم في نهاية اللفائفي وذلك بعد أن يكون قد ارتبط مسبقاً مع العامل الداخلي والذي هو بروتين سكري يَنتج من الخلايا الجدارية في المعدة. بعد امتصاصه يستعمل كعامل متمم cofactor للأنزيمات الداخلة في تصنيع ال DNA، الحموض الدسمة والنخاعين. يُخزَّن في الكبد كما أن عوزه يؤدي إلى أعراض دموية وعصبية.[31]

بنية الكوبالامين ووظيفته:

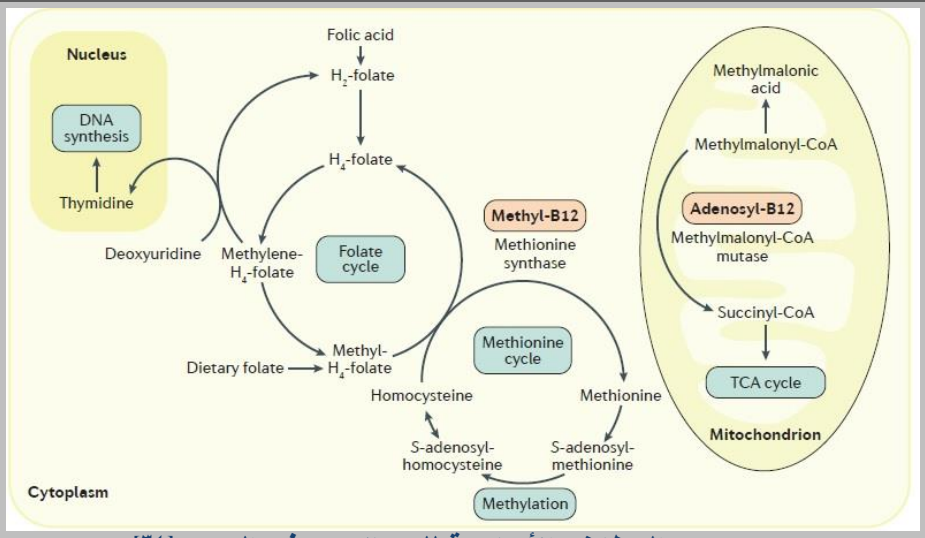
يوجد الكوبالامين في الجسم البشري في صيغ كيميائية عدة ، اثنتان منها لها فعالية بيولوجية كعوامل متممة.[32]

١. ميثيل كوبالامين: يعمل كعامل متمم في اصطناع الميثيونين و هو أنزيم أساسي في اصطناع البيريميدينات والبورينات المعتمد على الفوليك.
٢. أدينوزيل كوبالامين: يدخل في التدرك الأنزيمي للحموض الدسمة.

يمكن ضمن الجسم أن تتحول هذه الصيغ من واحدة لأخرى، كما يمكن أن تتحول إلى مشابهات للكوبالامين بواسطة الجراثيم الموجودة في الأمعاء. وكما قلنا فإن معظم هذه المشابهات غير فعالة حيوياً لكن قد يكون لبعضها فعالية مثبطة للفعالية الطبيعية للكوبالامين.[32]



الشكل ١٣. البنية الكيميائية للميثيل كوبالامين.[٣٣]



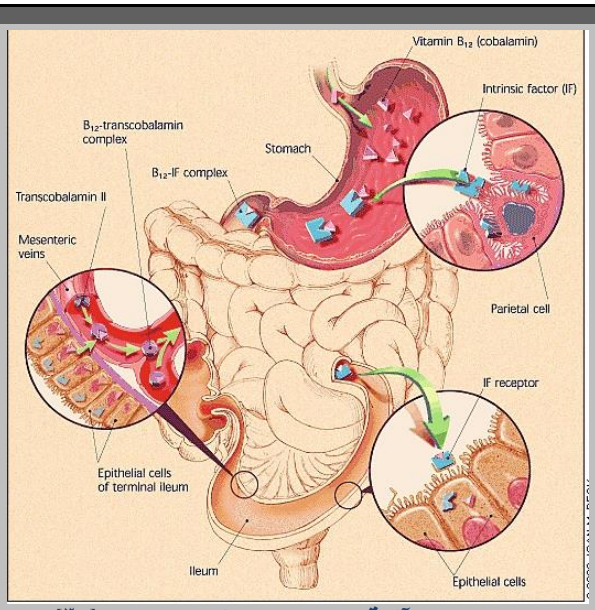
الشكل ١٤. الوظائف الأساسية للكوبالامين في الجسم.[٣٤]

امتصاص واستقلاب الكوبالامين

امتصاص الكوبالامين في الأمعاء:

يقدر الوارد اليومي من الكوبالامين ب ٤ ميكروغرام تأتي من مصادر حيوانية ويتحرر من بروتيناته في المعدة. يرتبط الكوبالامين بسرعة بالهابتوكورين Haptocorrin (HC) الموجود في اللعاب. و يُنقَل هذا المركب إلى العفج، إذ يتفكك HC بفعل أنزيمي ويرتبط الكوبالامين الحر مع العامل الداخلي Intrinsic Factor (IF). يُمْتَص مركب العامل الداخلي-الكوبالامين في الأمعاء الدقيقة في نهاية الدقاق عبر مستقبلات قابلة للإشباع، إذ تبلغ الكمية القصوى التي يمكن امتصاصها

٣ ميكروغرام/يوم يضاف لها ٥-٧ميكروغرام/يوم يعاد امتصاصها من الدوران المعوي الكبدي. [33]



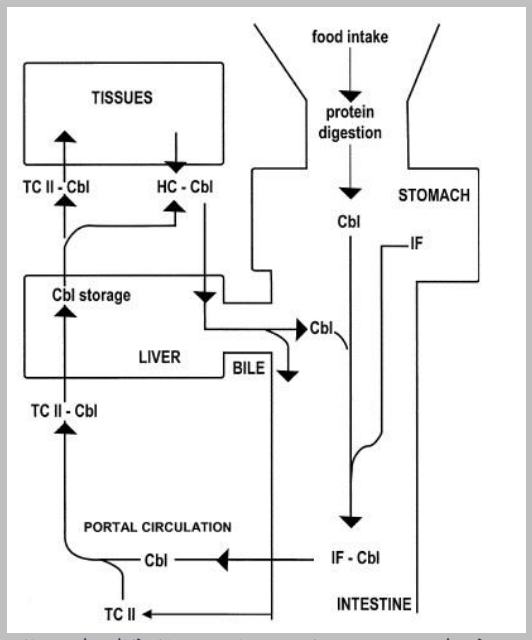
الشكل ١٥. آلية امتصاص الكوبالامين.[٣٥]

انتقال الكوبالامين في الدم:

يرتبط الكوبالامين بعد امتصاصه من المخاطية الدقاقية مع ناقل الكوبالامين II transcobalamin II (TC II) وينتقل إلى الدوران البابي. عادة يكون ٥-٢٠% من الكوبالامين الموجود في المصل مرتبطاً مع TC II بينما الجزء الأكبر منه يكن مرتبطاً مع HC الموجود في الدوران، مع وجود كمية قليلة جداً وجوداً حرّاً.

تدعى الأشكال غير المرتبطة من HC وTC II ب apo-HC وapo-TC II، بينما تدعى الأشكال المرتبطة منها مع الكوبالامين ب holo-HC وholo-TC II على التوالي.

يصطنع TC II ضمن الخلايا الكبدية، الخلايا البطانية والخلايا المعوية، ويرتبط جزيء واحد منه مع جزيء واحد من الكوبالامين وينتقل معه على هذا الشكل. بينما يصطنع HC اصطناعاً رئيسياً ضمن الخلايا النقوية كما يوجد على شكلين ضمن المصل غني وفقير بحمض السياليك، إذ يغلب الشكل الغني بحمض السياليك في الدوران وترتبط به النسبة الأكبر من الكوبالامين.[33]



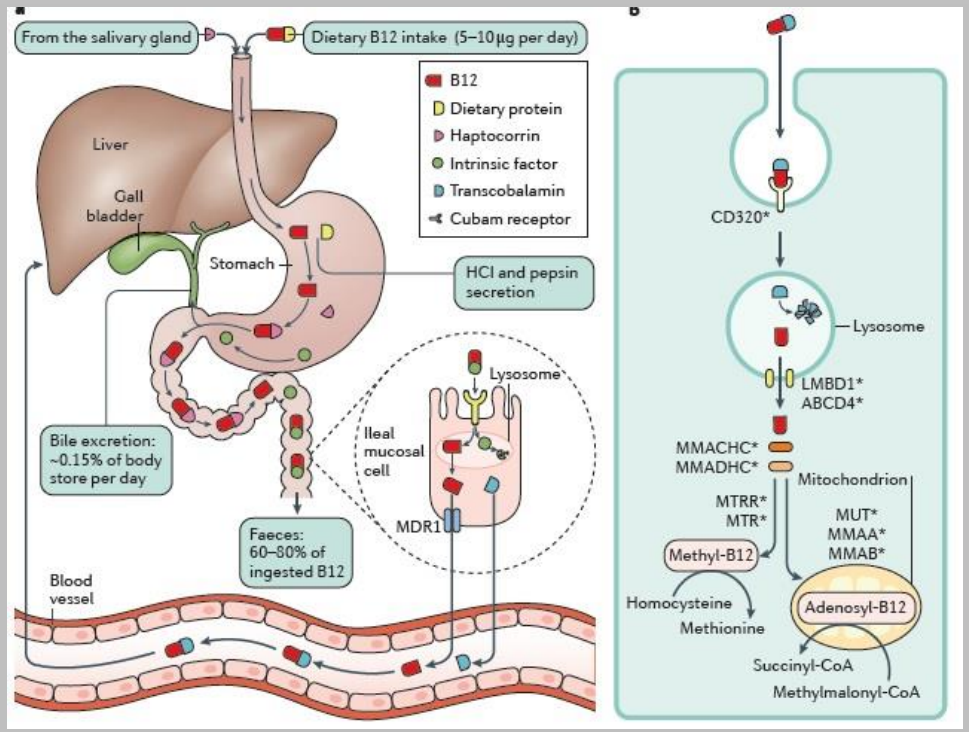
الشكل ١٦. شكل ترسيمي لامتصاص وانتقال الكوبالامين.[٣٣]

قبط الكوبالامين وتخزينه في النسج:

إن قبط holo-TC II في النسج يتم بواسطة مستقبلات خاصة على سطح الخلية سريعاً، إذ يُصَفَّى كامل المركب تقريباً بمروره الأول على النسج وخصوصاً في الكبد. يتم التقام endocytosis مركب المستقبل-holo-TC II وتحرير الكوبالامين بواسطة حالات البروتين. ويختلف عدد المستقبلات على سطح الخلية بحسب حاجتها للكوبالامين.[33]

معظم الكوبالامين الذي يدخل الجسم عن طريق الغذاء يُخزَّن ضمن الكبد، ومن الجدير بالذكر أن الخلية الكبدية لا تحمل مستقبلات TC II ويتم قبط الكوبالامين ضمن الكبد بتواسط الخلايا البطانية،[36] إذ يقوم الكبد بتخزين عدة ميلي غرامات من الكوبالامين وهذا يغطي حاجة الجسم لسنواتٍ عدة . يفرز الكوبالامين ومشابهاته من الكبد عبر الصفراء، لكن بسبب كون الكوبالامين فقط يرتبط ارتباطاً انتقائياً مع العامل الداخلي الموجود ضمن لمعة الأمعاء فإن ٩٠% من الكوبالامين المفرز يعاد امتصاصه. تقدر الكمية الكلية من الكوبالامين المشاركة في هذا الدوران الكبدي المعوي ب ٢-٥ أضعاف الوارد اليومي منه. اما مشابهات الكوبالامين فتطرح من الجسم مع البراز.[33]

على الرغم من كون معظم الكوبالامين الموجود في الدوران مرتبطاً مع HC، فإن هذا المركب يؤدي دوراً في قبط الكوبالامين من قبل الأنسجة. يبلغ العمر الوسطي ل HC ٦-٩ أيام، إذ يُزَالُ المركب holo-HC من الدوران عن طريق تفكيكه وإعادة قبطه إلى الكبد.[33] يلخص الشكل التالي دورة الكوبالامين في الجسم ضمن الجهاز الهضمي والدوران الكبدي وضمن الخلايا.



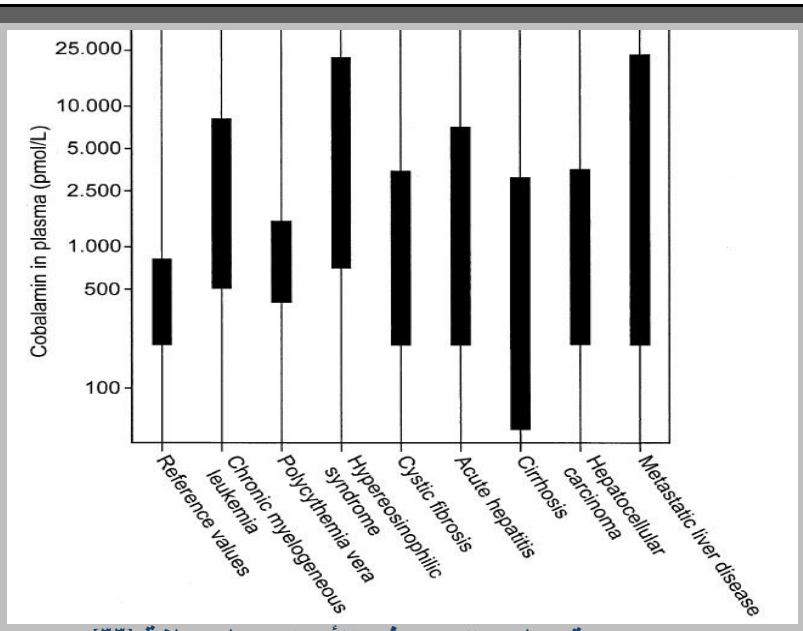
الشكل ١٧. دورة الكوبالامين ضمن الجسم والخلايا.[٣٤]

ارتفاع الكوبالامين في الدم:

يعرف ارتفاع الكوبالامين في المصل بكون تركيزه أكبر من ٩٥٠ بيكوغرام/مل أو ٧٠١ بيكومول/لتر، وهو يمثل الحد البيولوجي الطبيعي الأعلى في غياب أي أعراض أو أمراض سريرية.[37] تتضمن الآليات المرضية لارتفاع تركيز الكوبالامين في الدم ما يلي[37]:

- الزيادة المباشرة في تركيزه في الدم بسبب ارتفاع الوارد منه (غذائي أو خلالي).
- الزيادة المباشرة منه بسبب تحرره من مستودعاته ضمن الجسم (الكبد بشكل رئيسي).
- الزيادة الناجمة عن زيادة نواقل الكوبالامين بسبب تصنيعها المفرط أو نقص تصفيتها.
- الزيادة الكمية بسبب نقص الألفة بين الكوبالامين ونواقله.

على العكس من حالة نقص الكوبالامين في الجسم، فإن النتائج المرضية والسريرية لزيادته غير مدروسة دراسة جيدة حتى الآن. إذ يعدُّ حالياً أن الارتفاع في تركيزه قد يدل على خلل وظيفي مع نتائج سريرية متضاربة تؤدي لنتائج تشبه عوزه.[37] قد يرتفع تركيز الكوبالامين في الدم في العديد من الأمراض منها: الأورام الصلبة، الخباثات الدموية وأمراض الكبد والكلى.[37] كما يوضح الشكل التالي.



الشكل ١٨. قيم الكوبالامين في الأمراض المختلفة.[٣٣]

ارتفاع الكوبالامين المترافق مع الأمراض الكبدية:

بما أن الكبد يؤدي الوظيفة الأكبر في استقلاب وتخزين الكوبالامين فليس من المستغرب أن تؤدي الآفات الكبدية إلى تغيرات كبيرة في تركيز الكوبالامين في الدم.

فمثلاً في التهاب الكبد الحاد وجد ارتفاع في تركيز الكوبالامين في الدم في ٢٥-٤٠% من المرضى، حيث يؤدي تخرب الخلايا الناتج عن الالتهاب إلى تحرر الكوبالامين المخزن ضمنها الذي يرتبط في الدوران مع HC ارتباطاً رئيسياً، وتتعزز هذه العملية بانخفاض تركيز TC II بسبب نقص تصنيعه في الكبد.[38]

في حالة تشمع الكبد فإن الزيادة في كوبالامين المصل يترافق مع نضوبه في الأنسجة، كما أظهرت عدة دراسات انخفاض شديد في كمية الكوبالامين داخل الخلوية في خزعة الكبد. ترتبط زيادة تركيز الكوبالامين في الدم بشدة التشمع وقد تصل إلى ٤-٥ أضعاف الحد الأعلى الطبيعي. وبسبب كون التخرب الخلوي أقل في التشمع من الالتهاب الحاد افترضنا أن نقص قبط الكبد للكوبالامين المرتبط ب HC يسهم في ارتفاع تركيزه في الدم أيضاً.[33]

في معظم الأطفال المصابين بالتليف الكيسي CF يكون تركيز الكوبالامين مرتفعاً في الدم، وبشكل مشابه للتشمع الكبدي تكون تراكيز apo-HC وapo-TC II غير مرتفعة، لذلك يفترض أن المرض الكبدي المسبب بواسطة التليف الكيسي هو المسؤول عن ارتفاع تركيز الكوبالامين في الدوران.[33]

يلاحظ عند أكثر من ٥٠% من مرضى سرطانة الخلية الكبدية HCC زيادة في قيمة الكوبالامين المرتبط ب HC في البلازما بشكل رئيسي، وينجم بشكل رئيسي عند نقص تصفية ال HC في الكبد.[39] الذي قد ينجم بدوره عن التوعية السيئة للورم الكبدي و/أو انخفاض كمية المستقبلات على سطح الخلايا الورمية. وقد لوحظ في حالات عدة وجود ارتباط بين حجم الورم وتركيز الكوبالامين.[40] كما تؤدي أمراض الكبد الكحولية أيضاً إلى ارتفاع في تركيز الكوبالامين.[37]

التفسير المرضي لارتفاع الكوبالامين:

إن الارتفاع في تركيز الكوبالامين في الدم يكون عادة غير عرضياً ما عدا الحالات التي تعطي أعراض نقصه بسبب عيوب وظيفية. ويجب عَدُّهُ ناجماً عن ارتفاع تركيز الفيتامين في الدم Hypervitaminemia وليس ارتفاع تركيزه الكلي في الجسم hypervitaminosis، إذ يجب من وجهة النظر السريرية عند مصادفة ارتفاع في تركيز الكوبالامين في الدم البحث عن السبب الذي أدى إلى ارتفاعه وتدبير هذا السبب للسيطرة على ارتفاعه.[37]

بالإضافة لذلك وعلى الرغم من كون الارتفاع الشديد في تركيز الكوبالامين في الدم ليس أمراً غير اعتياديٍّ لكنه يرتبط ارتباطاً قوياً بالخباثات الدموية والأورام الصلبة.[37]

الباب الثّالث: القسم العملي

يتألف الباب الثّالث من أربعة فصول:

الفصل الأوّل: هدف البحث وطريقة إجرائه.

الفصل الثّاني: نتائج البحث.

الفصل الثّالث: المناقشة والمقارنة مع الدّراسات العالمية المشابهة.

الفصل الرّابع: الخلاصة والتّوصيات.

الفصل الأوّل: هدف البحث وطريقة إجرائه

أهداف البحث

تحديد علاقة ارتفاع مستويات فيتامين B12 المصلية مع شدة اذية الخلية الكبدية لدى مرضى التهابات الكبد الفيروسية المزمنة B،C.

خلفية البحث وأهميته

يعدُّ فيتامين B12 من أهم الفيتامينات الضرورية لمختلف الفعاليات الاستقلابية والوظيفية لخلايا الجسم حيث يرتبط فيتامين B12 مع ناقلات كوبالامين II ويشكلان معقد holo TC II الذي يعد بتأثيره هو الشكل الفعال لفيتامين B12 والذي يملك مستقبلات خاصة على كل خلايا الجسم وهذا القسم الفعال يشكل فقط حوالي ٦-٢٠% من مستويات فيتامين B12 المصلية الكلية. وبناءً على ذلك الجزء المتبقي من B12 والذي يشكل ٧٠-٩٠ % يرتبط بالهابتوكورين HC ويشكلان معقد holo HC وهو الجزء غير الفعال من B12 وهو الذي يخزن في الكبد.

إن التهابات الكبد الفيروسية المزمنة B,C تعتبر من أشيع الأمراض الكبدية التي تفضي الى قصور الخلية الكبدية واختلاطاته المرافقة مع تقدم الداء الكبدي المزمن. ومع تقدم السنوات فقد استخدمت العديد من المعايير السريرية والمخبرية والشعاعية للتنبؤ بشدة الاذية الكبدية تطورها ،ونظرا لأنَّ الكبد المخزن الرئيسي لفيتامين B12 في الجسم فمن الطبيعي تأثر مستوياته المصلية بمختلف مراحل الاذية الكبدية.

توصلت العديد من الأبحاث العلمية السابقة إلى نتائج تفيد بترافق ارتفاع مستويات فيتامين B12 المصلية مع العديد من الأمراض الكبدية مثل التهابات الكبد الحادة والداء الكبدي الكحولي المتقدم والتشمع. في هذه الدراسة سنحاول تسليط الضوء على أهمية ارتفاع مستوى ب ١٢ المصلي كمشعر مترافق مع ترقي الأذية الكبدية أو حدوث سرطان خلية كبدية في سياق التهابات الكبد الفيروسية المزمنة B,C.

الطرائق Methods

مكان وزمان الدّراسة:

الشعبة الهضمية والعيادة الهضمية في مستشفيات جامعة دمشق (مشفى الأسد الجامعي بدمشق-مشفى المواساة الجامعي بدمشق) في الفترة الممتدة بين عامي ٢٠٢١/٣/١ و ٢٠٢٢/٣/١.

تصميم البحث:

دراسة مقطعية مستعرضة cross-sectional study.

معايير القبول في الدّراسة:

٣. **<u>معايير القبول في الدّراسة:</u>**

المرضى البالغين الذين تفوق أعمارهم ١٨ عاماً من كلا الجنسين والمشخص لديهم التهاب كبد فيروسي مزمن B,C موثق مخبرياً بصرف النظر عن وجود أو غياب علامات قصور خلية كبدية (تشمع) وسرطان خلية كبدية.

٤. معايير الاستبعاد من الدّراسة:

- عدم اكتمال البيانات.
- المرضى الذين رفضوا الدخول بالدراسة بعد اطلاعهم المسبق على نص الموافقة المستنيرة.
- المرضى الذين تقلّ أعمارهم عن ١٨ عاماً.
- المرضى الذين لديهم تعويض دوائي بمركبات B12 سواء الفموية أو العضلية أو الوريدية لأي سبب كان.
- المرضى الذين خضعوا سابقاً لجراحة معدية او معوية.
- المرضى المعتمدون كلياً على الاغذية النباتية (النباتيين).

المتغيرات المدروسة ومصادر المعلومات:

شملت الدراسة المرضى البالغين الذين تفوق أعمارهم ١٨ عاماً من كلا الجنسين، الذين لديهم التهاب كبد فيروسي مزمن B,C موثق مخبرياً بغض النظر عن وجود تليف كبدي متقدم واختلاطات قصور الخلية الكبدية أو سرطان خلية كبدية أو غيابهما.

جمعت البيانات الديموغرافية والإمراضيات المرافقة ونوع التهاب الكبد ووجود تشمع مرافق وتحديد شدته حسب تصنيف Child-Pugh المعدل كما هو موضح في [الجدول ١٣] وقيم التحاليل المخبرية بما فيها معايرة مستويات B12 المصلية لديهم وربطها مع شدة الأذية الكبدية المرافقة اعتماداً على تصنيف Child-Pugh في حال وجود تشمع كبد أو سرطان خلية كبدية مثبتان بالمعايير السريرية أو المخبرية أو التصويرية أو النسيجية.

الجدول 13. تصنيف Child-Pugh المعدل لتحديد درجة التشمع.

الاختبار	النقاط		
	1	2	3
البيليروبين ملغ/دل	اقل من 2.4	3-2.4	أكثر من 3
الألبومين غ/ل	أكثر من 3.5	3.5-2.8	أقل من 2.8
الحبن	لا يوجد	خفيف	متوسّط
الاعتلال الدماغي	لا يوجد	G2-G1	G4-G3
تطاول PT عن الشاهد أو INR	4-1 ثا	6-4 ثا	أكثر من 6 ثا
	أقل من 1.5	1.7-1.5	أكثر من 1.7

و بحسب مجموع النقاط نحدد درجة التشمّع كما يلي	
درجة التشمّع	مجموع النقاط
A	6-5
B	9-7
C	15-10

الميزانية:

لم يكن هناك أي ميزانية أو كلف إضافية.

الاعتبارات الأخلاقية: (Ethical Considerations)

تقتضي أخلاقيات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وآرائهم وكرامتهم سواء كانوا من الزملاء الباحثين أو المشاركين في البحث أو المستهدفين في البحث وتتبنى مبادئ أخلاقيات البحث العلمي عامة قيمتي العمل الإيجابي وتجنب الضرر وهاتان القيمتان يجب أن تكونا ركيزتي الاعتبارات الأخلاقية خلال عملية البحث وفي بحثنا هذا التزمنا بالاعتبارات الأخلاقية من المصداقية والثقة والالتزام بسرية المعلومات من خلال العودة إلى سجلات المرضى والحصول على النتائج المخبرية دون إلحاق الأذى بهم.

تحليل البيانات:

جمعت البيانات التي دونت في الاستبيانات ومعالجتها وتصنيفها في مجموعات وجداول ومخططات بيانية تعكس الدّراسة بشكل جيد ودراستها إحصائياً عبر برنامج **SPSS** ثم مقارنة النّتائج التي تم الوصول إليها مع النّتائج العالمية. تم إجراء التحليل الإحصائي باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (**SPSS**) وكذلك حزمة **Office** 2019. اعتبرت قيمة **P value** الأقلّ من ٠,٠٥ (**P value** < 0.05) مهمة إحصائياً.

١. الإحصاء الوصفي (Description Statistical):

- للمتغيرات الفئوية: قمنا بالاعتماد على التّكرار، النسب المئوية والأشكال البيانية (**Pie chart**) و (**Bar chart**).
- للمتغيرات المتواصلة: استُخْدِمَ مقاييس النّزعة المركزية (المتوسّط الحسّابي والانحراف المعياري، المجال).

٢. الإحصاء الاستدلالي (Inferential Statistical):

بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية بين الخصائص القاعدية قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية التالية:

- اختبار ت ستودنت (t – **student test**) والتعبير عنه ب " t " لمقارنة المتغيرات المتواصلة بين مجموعتين.
- اختبار ANOVA one- way والتعبير عنه ب " ANOVA " لمقارنة المتغيرات المتواصلة بين ثلاث مجموعات أو أكثر.
- اختبار كاي مربع (**chi-square**) والتعبير عنه ب " X2 " لمقارنة المتغيرات الفئوية ذات التوزع الطبيعي.
- معامل بيرسون للارتباط الخطي Pearson Linear Correlation Coefficient: ويُستخدم لتحديد مدى قوة الارتباط بين متغيرين كميين وتحديد نوع الرابطة بينهما (علاقة طردية أو عكسية أو لا يوجد ترابط).

☒ **لمحة عن الارتباط Correlation:**

- **الارتباط:** هو تعيين طبيعة وقوة العلاقة بين متغيرين أوضعفها .
- للارتباط نوعين:

– الارتباط الطردي أو الموجب: إذا تغير أحد المتغيرين فإن الآخر يتبعه في **نفس الاتجاه**.

– الارتباط العكسي أو السالب إذا تغير أحد المتغيرين فإن الآخر يتجه في **الاتجاه المعاكس**.

- **تعريف معامل الارتباط:** يُعرّف معامل الارتباط والذي يرمز له بالرمز R بأنه عبارة عن مقياس رقمي يقيس قوة الارتباط بين متغيرين حيث تتراوح قيمته بين (+١) و (-١) أي أن -1≤ R ≤+1.

وتدل إشارة المعامل الموجبة على العلاقة الطردية، بينما تدل إشارة المعامل السالبة على العلاقة العكسية.

والجدول التالي يوضح أنواع الارتباط واتجاه العلاقة وشكل الانتشار لكل نوع:

نوع الارتباط	قيمة معامل الارتباط (R)
منعدم	R = 0
ضعيف	0 < R ≤ 0.25
متوسط	0.25 < R ≤ 0.75
قوي	0.75 < R < 1
تام	R = 1

وما قيل عن الارتباط الطردي ينطبق على الارتباط العكسي (مع وضع إشارة سالبة).

الاستبيان والموافقة المستنيرة:

أُدْرِجَتْ في الملاحق في نهاية البحث.

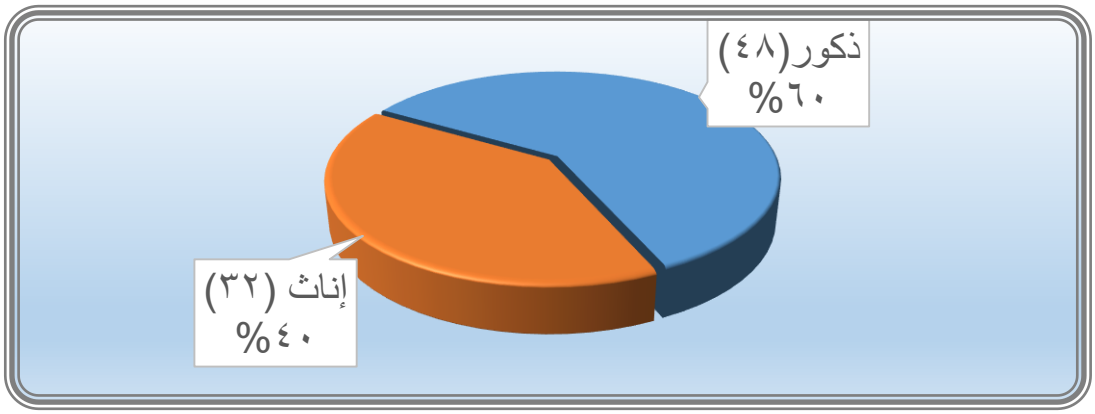
الفصل الثّاني: نتائج البحث Results

في نهاية البحث اكتملت بيانات ٨٠ مريضاً شُخّص إصابتهم بالتهاب الكبد الفيروسي المزمن بعد تطبيق معايير الشمول والاستبعاد الخاصة بالبحث، وقمنا بإدخال البيانات إلى الحاسوب ودراستها إحصائياً عبر برنامج SPSS (IBM SPSS Statistics الإصدار ٢٥ سنة ٢٠١٧). **وفيما يلي نتائج البحث:**

أولاً: الإحصاء الوصفي لعينة البحث Description Statistical:

توزّع المرضى حسب الجنس

كان هناك رجحاناً لنسبة الذكور في مجمل عينة البحث حيث كانت نسبة الذكور إلى الإناث ١,٥: ١ وشكّل الذكور ٦٠% من عينة البحث. [الشكل ١٩]



الشكل ١٩. توزّع المرضى حسب الجنس.

توزّع المرضى حسب العمر

كان متوسّط عمر المرضى ٤٩,٢ سنة (المدى: ٢٥– ٧١ سنة، الانحراف المعياري ١١,٧ سنة).

[الجدول ١٤]

الجدول ١٤. دراسة العمر في عينة البحث.

	المتوسط	Sts.D	الحد الأدنى	الحد الأعلى
العمر (سنة)	49.2	11.7	25	71

توزّع المرضى حسب السوابق المرضية والعادات

إن أشيع السوابق هو التدخين بنسبة (٤٥%) ثمّ ارتفاع الشحوم بنسبة (٢٣,٨%). [الجدول ١٥]

الجدول ١٥. توزّع المرضى حسب السوابق المرضية والعادات.

		العدد	النسبة (%)
السوابق المرضية والعادات	التدخين	٣٦	%٤٥
	ارتفاع الشحوم	١٩	%٢٣,٨
	أمراض قلبية	١١	%١٣,٨
	سكري	١٧	%٢١,٣
	جراحة معدية أو معوية	٨	%١٠
	كحولي	١٢	%١٥

توزّع المرضى حسب سبب التهاب الكبد المزمن

كان حوالي ٥٤% من المرضى لديهم التهاب كبد B و٤٦% لديهم التهاب كبد C. [الجدول ١٦]

الجدول ١٦. توزّع المرضى حسب سبب التهاب الكبد المزمن.

		العدد	النسبة (%)
سبب التهاب الكبد المزمن	HBV	٤٣	%٥٣,٨
	HCV	٣٧	%٤٦,٣
	Total	80	%100

توزّع المرضى حسب التشمع

- كان ٥١ مريضاً لديهم تشمع كبد بنسبة ٦٣,٧%.
- ٤٥% من مرضى التشمع لديهم تشمع من الدرجة A حسب تصنيف Child-Pugh. بينما ٣٩% لديهم تشمع كبد درجة B و١٥,٧% لديهم تشمع درجة C. [الجدول ١٧]

الجدول ١٧. توزّع المرضى حسب التشمع.

		العدد	النّسبة (%)
حدوث التشمع	نعم	51	%٦٣,٧
	لا	٢٩	%٣٦,٣
	Total	٨٠	%١٠٠
درجة التشمع	CHILD A	٢٣	%٤٥,١
	CHILD B	٢٠	%٣٩,٢
	CHILD C	٨	%١٥,٧
	Total	٥١	%١٠٠

توزّع المرضى حسب وجود سرطان الخلية الكبدية

بلغ عدد المرضى الذين لديهم سرطان خلية كبدية ١٥ مريضاً. [الجدول ١٨]

الجدول ١٨. توزّع المرضى حسب وجود سرطان الخلية الكبدية.

		العدد	النّسبة (%)
سرطان الخلية الكبدية	نعم	15	%١٨,٨
	لا	٦٥	%٨١,٣
	Total	٨٠	%١٠٠

دراسة التحاليل المخبرية في عينة البحث:

تم تلخيص نتائج التحاليل المخبرية في [الجدول ١٩]

الجدول ١٩. نتائج التحاليل المخبرية في عينة البحث

	المتوسط	Sts.D	الحد الأدنى	الحد الأعلى
B12 (pg/mL)	١٢٠١	٧٢١	١٩٧	٢٨٤٥
ALT (IU/L)	١٠٩	٩٠	١٩	٦٢٨
AST (IU/L)	٩٦	٨٧	١٥	٥١٥
Albumin (g/dL)	٣,٦	٠,٩٢	٢,١	٥,٤

Total Bilirubin (mg/mL)	١,٩	٢,١	٠,٤	١٤,٢
HB (g/dL)	١٢,٦	٢٠,٥	٧,٦	١٦,٤
MCV (fL)	٩٠	٤,٢	٨٠	٩٩

بتقسيم المرضى حسب قيم فيتامين B12 نجد أن ٤٩ مريضاً كانت لديهم قيم مرتفعة لفيتامين B12 (أكبر من ٩٠٠pg/ml). كما أن ١٢ مريضاً منهم كانت قيم فيتامين B12 أكبر من ٢٠٠٠ pg/ml. [الجدول ٢٠]

الجدول ٢٠. توزع المرضى حسب قيم فيتامين B12.

		العدد	النّسبة (%)
قيم فيتامين B12	≤ ٩٠٠	31	%38.8
	٩٠١ -٢٠٠٠	٣٧	%٤٦,٣
	> ٢٠٠٠	١٢	%١٥
	Total	٨٠	%١٠٠

ثانياً: الإحصاء الاستدلالي Inferential Statistical:

مقارنة قيم فيتامين B12 في متغيرات الدراسة:

- كانت مستويات فيتامين B12 أعلى بشكل واضح عند مرضى سرطان الخلية الكبدية بالمقارنة مع المرضى غير المصابين به مع وجود دلالة إحصائية هامة للفرق (P value <٠,٠٥). بينما كانت القيم متقاربة عند المقارنة بين مرضى HBV ومرضى HCV.
- كانت مستويات فيتامين B12 متقاربة عند الذكور والإناث، وكذلك بالنسبة للإمراضيات المرافقة. [الجدول ٢١]

الجدول ٢١. مقارنة قيم فيتامين B12 بين متغيرات الدراسة.

		متوسط قيم فيتامين B12	P value
الجنس	ذكر: أنثى	١١١٨ :١٣٢٦	٠,٢١٠
التدخين	نعم: لا	١١٨٩ :١٢١١	٠,٨٩٥
كحولي	نعم: لا	١٣٨٣ :١١٦٩	٠,٣٤٩
أمراض قلبية	نعم: لا	١١٦٥ :١٢٠٧	٠,٨٥٧
سكري	نعم: لا	١٢٢٠ :١١٩٦	٠,٩٠٧
جراحة معدية أو معوية	نعم: لا	٩١١ :١٢٣٤	٠,٢٣٣
المسببات	HCV :HBV	١١٥١ :١٢٦٠	٠,٥٠١
HCC	نعم: لا	١٩٣١ :١٠٣٣	٠,٠٠١

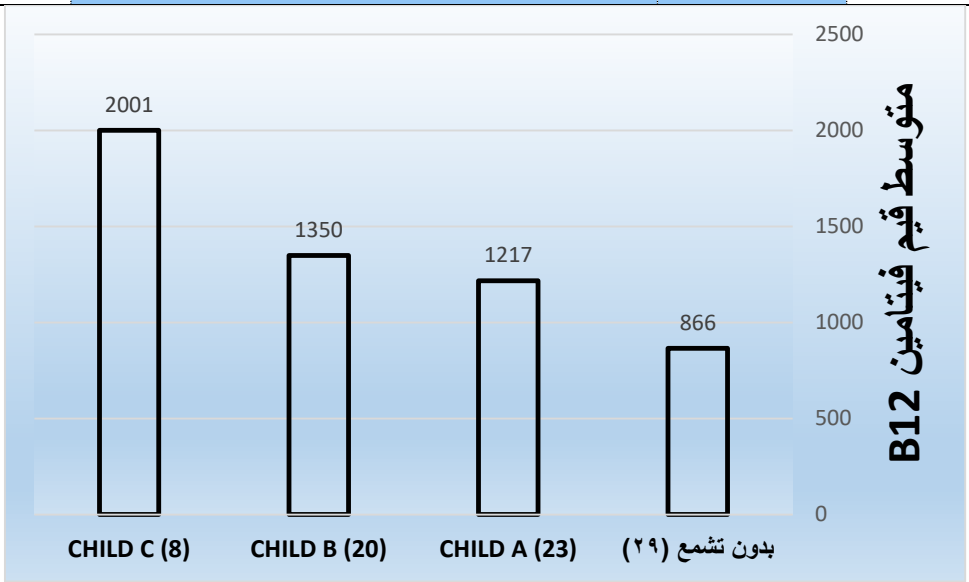
مقارنة قيم فيتامين B12 وشدة الأذية الكبدية:

كانت مستويات فيتامين B12 أعلى بشكل واضح عند المرضى المصابين بتشمع الكبد بالمقارنة مع المرضى غير المصابين به مع وجود دلالة إحصائية هامة للفرق (P value <٠,٠٥). وبشكل خاص مرضى تشمع الكبد درجة C. [الجدول ٢٢][الشكل ٢٠]

الجدول ٢٢. قيم فيتامين B12 وشدة الأذية الكبدية

		متوسط قيم فيتامين B12	P value
تشمع كبد	نعم: لا	١٣٩٢ :٨٦٦	<٠,٠٠٠١
شدة الأذية الكبدية حسب	بدون تشمع	٨٦٦	<٠,٠٠٠١
	CHILD A	١٢١٧	
	CHILD B	١٣٥٠	

تصنيف Child-Pugh	CHILD C	٢٠٠١



الشكل ٢٠. متوسط قيم فيتامين B12 حسب شدة الإصابة الكبدية.

بتقسيم المرضى إلى مجموعات ودراسة علاقتها بشدة الأذية الكبدية نلحظ أن لتوزع المرضى دلالة إحصائية هامة (P value< 0.05). إذ نلحظ أن ٥٨,٦% من المرضى بدون تشمع (١٧ مريضاً) كانت قيم فيتامين B12 عندهم ضمن الطبيعي (أقل من ٩٠٠)، بينما فقط ٢٧,٥% من مرضى التشمع (١٤ مريضاً) كانت لديهم مستويات طبيعية من فيتامين B12. [الجدول ٢٣]

الجدول 23. شدة الإصابة الكبدية حسب مستويات فيتامين B12.

	بدون تشمع	CHILD A	CHILD B	CHILD C	P-value
≤ ٩٠٠	١٧ (%٥٨,٦)	٩ (%٣٩,١)	٤ (%٢٠)	١ (%١٢,٥)	٠,٠٠٥
٩٠١- ٢٠٠٠	١١ (%٣٧,٥)	١٢ (%٥٢,٢)	١١ (%٥٥)	٣ (%٣٧,٥)	
> ٢٠٠٠	١ (%٣,٤)	٢ (%٨,٧)	٥ (%٢٥)	٤ (%٥٠)	

دراسة العلاقة بين قيم فيتامين B12 والتحاليل المخبرية الأخرى:

قمنا بدراسة الارتباط بين قيم فيتامين B12 والتحاليل المخبرية الأخرى عن طريق معامل بيرسون للارتباط الخطي وكانت النتيجة كما يلي:

- بدراسة علاقة قيم AST مع قيم فيتامين B12 نجد أن P-value <0.001 أي أنه يوجد أهمية إحصائية للعلاقة، وكانت قيمة معامل الارتباط R= 0.274 وهذه يشير إلى وجود ارتباط متوسط. والإشارة موجبة مما يدل على أن هذه العلاقة طردية أي أنه كلما ارتفعت قيمة فيتامين B12 ارتفعت قيمة AST. بينما الارتباط ضعيف بين قيم فيتامين B12 وقيم ALT.

- بدراسة علاقة قيم البيليروبين الكلي مع قيم فيتامين B12 نجد أن P-value <0.001 أي أنه يوجد أهمية إحصائية للعلاقة، وكانت قيمة معامل الارتباط R= 0.474 وهذه يشير إلى وجود ارتباط طردي ضعيف. والإشارة موجبة ما يدل على أن هذه العلاقة طردية أي أنه كلما ارتفعت قيمة فيتامين B12 ارتفعت قيمة AST. والمخطط التالي يبين شكل هذا الارتباط.
- بدراسة علاقة قيم الألبومين مع قيم فيتامين B12 نجد أن P-value <0.001 أي أنه يوجد أهمية إحصائية للعلاقة، وكانت قيمة معامل الارتباط R= -0.356 وهذه يشير إلى وجود ارتباط متوسط. والإشارة السالبة تدل على أن هذه العلاقة عكسية أي أنه كلما ارتفعت قيمة فيتامين B12 انخفضت قيمة الألبومين.
- كان الارتباط ضعيف بين قيم فيتامين B12 وقيم الخضاب وMCV ودون وجود دلالة إحصائية.

[الجدول ٢٤]

الجدول ٢٤. العلاقة بين قيم فيتامين B12 والتحاليل المخبرية الأخرى

	فيتامين B12	
	R	P-value
ALT	0.212	0.059
AST	٠,٢٧٤	٠,٠١٤
Albumin	-٠,٣٥٦	٠,٠٠١
Total Bilirubin	٠,٤٧٤	٠,٠٠٠١>
HB	-٠,٠٥٧	٠,٦١٣
MCV	-٠,٠٦٨	٠,٥٤٨

الفصل الثّالث: المناقشة والمقارنة مع الدّراسات العالمية

يتم تخزين فيتامين B12 بشكل أساسي في الكبد. هذا الفيتامين ضروري لعملية التمثيل الغذائي إذ يعمل كعامل متمم cofactor للأنزيمات الداخلة في تصنيع ال DNA، الحموض الدسمة والنخاعين. أشارت بعض الدراسات إلى أن المستويات المرتفعة لفيتامين ب ١٢ في الدم قد تكون علامة على مرض خطير ومهدد للحياة. لوحظت مثل هذه القيمة العالية لمستويات فيتامين ب ١٢ في الدم في الأورام الصلبة، الخباثات الدموية واضطرابات الكلية وأمراض الكبد (التهاب الكبد الحاد وأدواء الكبد الكحولية وتشمع الكبد).[٣٣] [٣٧] [٥]

في دراستنا هذه التي شملت ٨٠ مريضاً مصاباً بالتهاب الكبد الفيروسي المزمن دُرِسَتْ علاقة ارتفاع مستويات فيتامين B12 المصلية مع شدة أذية الخلية الكبدية لدى مرضى التهابات الكبد الفيروسية المزمنة B وC. أظهرت دراستنا أن مستويات فيتامين B12 كانت أعلى عند مرضى تشمع الكبد بالمقارنة مع المرضى غير المصابين بتشمع الكبد. وبحسب شدة اذية الخلية الكبدية وجدنا أن مستويات فيتامين B12 في الدم كانت أعلى بشكل ملحوظ في مرضى التشمع الكبدي C حسب تصنيف Child-Pughمقارنة بالمرضى المصابين بالتهاب الكبد الفيروسي المزمن بدون تشمع أو تشمع الكبد A/ B.

كما أن مرضى سرطان الخلية الكبدية لديهم مستويات مرتفعة لفيتامين B12 بالمقارنة مع المرضى غير المصابين بسرطان الخلية الكبدية. وأيضاً ارتبطت مستويات فيتامين B12 ارتباطاً طردياً مع البيليروبين الكلي وAST وعكساً مع ألبومين المصل.

قمنا بمراجعة نتائج دراسات عدة مشابهة لدراستنا، وتناولت موضوع فيتامين B12 وأمراض الكبد المختلفة من عدة جوانب. وباستخلاص نتائج هذه الدّراسات ومقارنتها مع النّتائج التي توصلنا لها في دراستنا وجدنا أن أغلب النّتائج الإحصائية لدراستنا تتوافق مع الدّراسات العالمية السابقة وفيما يلي نتائج أهم الدراسات العالمية المشابهة لدراستنا:

الدراسة الأولى: دراسة Takaaki Sugihara [٧]

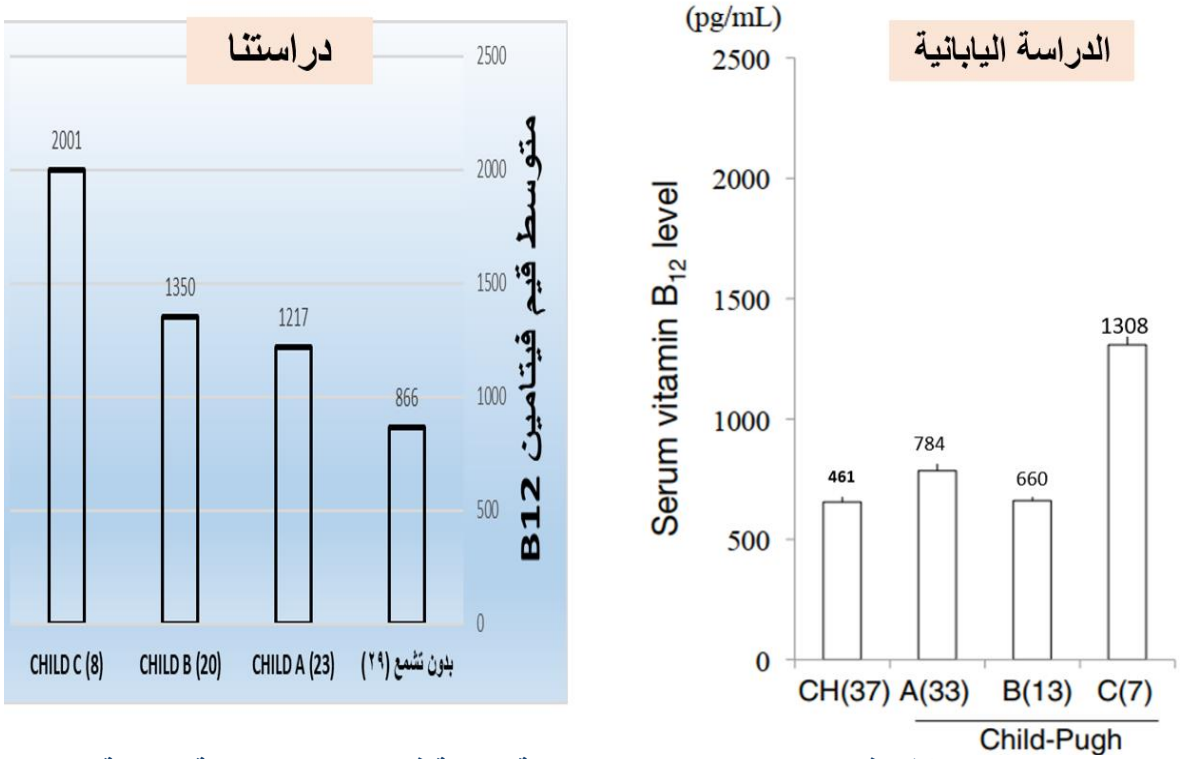
وهي دراسة يابانية بعنوان ((Falsely Elevated Serum Vitamin B12 Levels Were Associated with the Severity and Prognosis of Chronic Viral Liver Disease)) نُشرت عام ٢٠١٧، شملت ٩٠ مريضاً، قامت هذه الدراسة بتقييم العلاقة بين مستويات فيتامين B12 وشدة الداء الكبدي والانذار في مرضى التهاب الكبد الفيروسي المزمن وتشمع الكبد. وفيما جداول ومخططات تلخص أهم نقاط المقارنة بين دراستنا والدراسة اليابانية:

الجدول ٢٥. مقارنة قيم فيتامين B12 حسب المتغيرات السريرية في دراستنا والدراسة اليابانية.

			متوسط قيم فيتامين B12	P value
الجنس	ذكر: أنثى	دراستنا	١١١٨: ١٣٢٦	٠,٢١٠
		الدراسة اليابانية	٥٨١: ٦٤٠	n.s.

كحولي	نعم: لا	دراستنا	١٣٨٣: ١١٦٩	٠,٣٤٩
		الدراسة اليابانية	٦٦٠: ٥٢٠	n.s.
أمراض قلبية	نعم: لا	دراستنا	١١٦٥: ١٢٠٧	٠,٨٥٧
		الدراسة اليابانية	٤٣١: ٤١٠	n.s.
جراحة معدية أو معوية	نعم: لا	دراستنا	٩١١: ١٢٣٤	٠,٢٣٣
		الدراسة اليابانية	٦٠٧: ٣٦٧	n.s.
المسببات	:HBV HCV	دراستنا	١١٥١: ١٢٦٠	٠,٥٠١
		الدراسة اليابانية	٦٥٦: ٥١٣	n.s.
نشمع كبد	نعم: لا	دراستنا	١١٨٩: ١٢١١	٠,٨٩٥
		الدراسة اليابانية	٦٤٧: ٤٦١	٠,٠٢٩
HCC	نعم: لا	دراستنا	١٩٣١: ١٠٣٣	٠,٠٠١
		الدراسة اليابانية	٦٥٧: ٤٣٢	0.015

n.s. = not significant, HCC = Hepatocellular carcinoma



الشكل ٢١. متوسط قيم فيتامين B12 حسب شدة الإصابة الكبدية في دراستنا والدراسة اليابانية.

الجدول ٢٦. العلاقة بين قيم فيتامين B12 والتحاليل المخبرية الأخرى في دراستنا والدراسة اليابانية.

	فيتامين B12			
	دراستنا		الدراسة اليابانية	
	R	P-value	R	P-value

n.s.	**0.114**	0.059	**0.212**	**ALT**
n.s.	٠,١٦٨	٠,٠١٤	٠,٢٧٤	**AST**
n.s.	-٠,٢٠٣	٠,٠٠١	-٠,٣٥٦	**Albumin**
n.s.	٠,١١٣	٠,٠٠٠١>	٠,٤٧٤	**Total Bilirubin**
n.s.	-٠,٠٥٣	٠,٦١٣	-٠,٠٥٧	**HB**
n.s.	-٠,٠١٨	٠,٥٤٨	-٠,٠٦٨	**MCV**

n.s. = not significant

الدراسة الثانية: دراسة Essam F. Al-Jumaily [٨]

وهي دراسة عراقية بعنوان ((The Effect of Chronic liver diseases on homocysteine and vitamin B12 in patients serum)) نُشرت عام ٢٠٠٩، شملت ٦٢ مريضاً، الهدف من هذه الدراسة هو تقييم مستويات الهيموسيستين وفيتامين B12 في مرضى التهاب الكبد المزمن ومرضى تشمع الكبد وسرطان الخلية الكبدية ومقارنها مع الأفراد الأصحاء. وكانت خلاصة هذه الدراسة أن مستويات المصل لكل من الهيموسيستين (Hcy) وفيتامين B12 كانت مرتفعة ارتفاعاً ملحوظاً عند مرضى التشمع الكبدي والمصابين بسرطان الخلية الكبدية مقارنة بمرضى التهاب الكبد المزمن والأشخاص الأصحاء. والجدول التالي يلخص قيم فيتامين B12 في مجموعات الدراسة في الدراسة العراقية:

الجدول ٢٧. مقارنة قيم فيتامين B12 بين مجموعات المرضى في الدراسة العراقية.

GROUP	N	Min.	Max.	Mean	SD	SEM
Cirrhosis	26	420.0	828.0	680.1	102.8075	20.16
Chronic viral hepatitis	24	210.0	450.0	328.5	72.2219	14.74
Hepatocellular carcinoma	13	490.0	810.0	695.0	86.7948	24.07
Control	26	230.0	376.0	282.52	39.6981	7.785
F=176.438 , P=0.0001 (Significant)						

الفصل الرابع: الخلاصة والتّوصيات

في نهاية بحثنا وصلنا للنتائج التالية:

- هناك علاقة مهة إحصائية بين ارتفاع مستويات فيتامين B12 وشدة الأذية الكبدية لدي مرضى التهاب الكبد الفيروسي المزمن من جهة تطور التشمع الكبدي وسرطانة الخلية الكبدية إذ
ترتفع مستويات فيتامين B12 ارتفعاً كبيراً لدى مرضى تشمع الكبد وسرطانة الخلية الكبدية.
- كلما زادت درجة تشمع الكبد حسب تصنيف Child-Pugh لدى مرضى التهاب الكبد الفيروسي المزمن تزداد مستويات فيتامين B12 في المصل إذ لاحظنا المستويات الأعلى لفيتامين B12 عند مرضى التشمع C (Child C) وأقلها عند مرض التشمع A (Child A).
- من هنا فإننا نوصي بمراقبة مستويات فيتامين B12 عند مرضى التهاب الكبد الفيروسي المزمن إذ إنَّ ارتفاعها مرتبط بزيادة شدة الإصابة لديهم من جهة زيادة احتمال تطور تشمع كبد أو زيادة شدة التشمع أو تطور سرطانة الخلية الكبدية لديهم.
- نوصي بإجراء دراسة أكثر شمولية من جهة زيادة حجم العينة ومتابعة المرضى لمدَّة طويلة لتقييم تطور ارتفاع قيم فيتامين B12 مع تطور شدة الإصابة الكبدية فضلاً عن دراسة العلاقة بين مستويات فيتامين B12 ومراحل سرطانة الخلية الكبدية.

الباب الثّالث: المراجع Reference

1. Refsum, H., Johnston, C., Guttormsen, A. B., & Nexo, E. (2006). **Holotranscobalamin and total transcobalamin in human plasma: determination, determinants, and reference values in healthy adults**. Clinical chemistry, 52(1), 129-137. DOI: 10.1373/clinchem.2005.054619
2. Brada, N., Gordon, M. M., Wen, J., & Alpers, D. H. (2001). **Transfer of cobalamin from intrinsic factor to transcobalamin II.** The Journal of nutritional biochemistry, 12(4), 200-206. DOI: 10.1016/S0955-2863(00)00129-7
3. Dou, J., Xu, W., Ye, B., Zhang, Y., & Mao, W. (2012). **Serum vitamin B12 levels as indicators of disease severity and mortality of patients with acute-on-chronic liver failure.** Clinica Chimica Acta, 413(23-24), 1809-1812. DOI: 10.1016/j.cca.2012.07.008
4. Herrmann, W., Obeid, R., Schorr, H., & Geisel, J. (2003**). Functional vitamin B12 deficiency and determination of holotranscobalamin in populations at risk**. Clin Chem Lab Med. 2003;41(11):1478-88. DOI: 10.1515/CCLM.2003.227.
5. Solomon, L. R. (2007). **Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment**. Blood reviews, 21(3), 113-130. DOI: 10.1016/j.blre.2006.05.001
6. Pan, J., Zhang, Z. Z., Yao, T. T., Qian, J. D., Cheng, H., Wang, G. Q., et al. (2019). **A Promising Prognostic Model combining VitaminB12, Mean Corpuscular Volume and Maddrey Discriminant Function for Alcohol Acute-on-Chronic Liver Failure**. **DOI**: https://doi.org/10.21203/rs.2.18610/v1
7. Sugihara, T., Koda, M., Okamoto, T., Miyoshi, K., Matono, T., Oyama, K., ... & Murawaki, Y. (2017). **Falsely elevated serum vitamin B12 levels were associated with the severity and prognosis of chronic viral liver disease.** Yonago acta medica, 60(1), 31.
8. Al-Jumaily, E. F., Faiha'a, M. K., & Al-Rawi, A. (2009). **The Effect of Chronic liver diseases on homocysteine and vitamin B12 in patients' serum**. Journal of the Faculty of Medicine Baghdad, 51(4), 399-402. **DOI:** 10.32007/jfacmedbagdad.5141093
9. Simonsen, K., Rode, A., Nicoll, A., Villadsen, G., Espelund, U., Lim, L., ... & Grønbæk, H. (2014). **Vitamin B12 and its binding proteins in hepatocellular carcinoma and chronic liver diseases**. Scandinavian journal of gastroenterology, 49(9), 1096-1102. DOI: 10.3109/00365521.2014.921325
10. Anstee Q.M. Jones D.E.J. (2014). **Liver and biliary tract disease. In Davidson's Principles & Practice of Medicine** (pp. 989-1055). Elsevier.
11. *Diensta* Jules L. (2018) **Acute viral hepatitis,** In Jameson, J. L. Harrison's principles of internal medicine. McGraw-Hill Education. Pp 2347-2365
12. Regev A. Schiff E.R. (2005). **Clinical features of hepatitis.** In Viral hepatitis. 3rd edition**.** Wiley Blackwell Publishing. Pp 33-49.
13. *Diensta* Jules L. (2018) **chronic hepatitis**, In Jameson, J. L. Harrison's principles of internal medicine. McGraw-Hill Education. Pp 2375-2398
14. Trépo, C., Chan, H. L., & Lok, A. (2014). **Hepatitis B virus infection**. The Lancet, 384(9959), 2053-2063.

15. Gish, R. G., Given, B. D., Lai, C. L., Locarnini, S. A., Lau, J. Y., Lewis, D. L., et al. (2015). **Chronic hepatitis B: virology, natural history, current management and a glimpse at future opportunities**. Antiviral research, 121, 47-58. DOI: 10.1016/j.antiviral.2015.06.008
16. Luangsay S. Zoulim F. (2014). **Structure and molecular virology**. In Viral hepatitis. 4th edition. Wiley Blackwell Publishing. Pp 65-80.
17. Spradling P.R. Hu D.J. McMahon B.J. (2014). **Epidemiology and prevention**. In Viral hepatitis. 4th edition. Wiley Blackwell Publishing. Pp 81-95.
18. Trépo C. Amiri M. Guillevin L. (2014). **Extrahepatic manifestations of hepatitis B infection.** In Viral hepatitis. 4th edition. Wiley Blackwell Publishing. Pp 154-162.
19. Terrault, N. A., Lok, A. S., McMahon, B. J., Chang, K. M., Hwang, J. P., Jonas, M. M., et al. (2018). **Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B**: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology, 67(4), 1560-1599. DOI: 10.1002/hep.29800
20. Ansaldi, F., Orsi, A., Sticchi, L., Bruzzone, B., & Icardi, G. (2014). **Hepatitis C virus in the new era: perspectives in epidemiology, prevention, diagnostics and predictors of response to therapy.** World journal of gastroenterology: WJG, 20(29), 9633. DOI: 10.3748/wjg.v20.i29.9633
21. Wang, L. S., D'Souza, L. S., & Jacobson, I. M. (2016**). Hepatitis C—a clinical review.** Journal of medical virology, 88(11), 1844-1855. DOI: 10.1002/jmv.24554
22. Plagemann, P. G. W. (1991). **Hepatitis C virus**. Archives of virology, 120(3), 165-180. DOI: 10.1007/BF01310473
23. Maertens, G., & Stuyver, L. (1997). **Genotypes and genetic variation of hepatitis C virus.** The molecular medicine of viral hepatitis, 183-233.
24. Preciado, M. V., Valva, P., Escobar-Gutierrez, A., Rahal, P., Ruiz-Tovar, K., Yamasaki, L., et al. (2014). **Hepatitis C virus molecular evolution: transmission, disease progression and antiviral therapy**. World journal of gastroenterology: WJG, 20(43), 15992. DOI: 10.3748/wjg.v20.i43.15992
25. Lin, H. H., Kao, J. H., Hsu, H. Y., Ni, Y. H., Chang, M. H., Huang, S. C., et al. (1995). **Absence of infection in breast-fed infants born to hepatitis C virus-infected mothers**. The Journal of pediatrics, 126(4), 589-591. DOI: 10.1016/s0022-3476(95)70356-x
26. Karin L. Andersson and Jules L. Dienstag. (2016). **Chronic hepatitis C viral infection.** In: Daniel K. Podolsky. Yamada's Textbook of Gastroenterology. Textbook 6th edition; PP:1916-1958.
27. Meyer D. Bodenheimer H.C.Jr. (2009). **Extrahepatic Mainfestations of Chronic Hepatitis C Infection.** In Shetty, K., & Wu, G. Y. (Eds.). Chronic Viral Hepatitis. Humana Press. Pp 135-158.
28. Muerhoff A.S. Dawson G.J. (2004) **hepatitis C virus**. In Okamoto, H., Nishizawa, T., Takahashi, M., & Mushawar, I. K. Viral hepatitis: molecular biology, diagnosis, epidemiology and control.. Pp 127-172.
29. Feitelson, M. (2002). **Hepatitis C virus: from laboratory to clinic.** Cambridge University Press.

30. AASLD-IDSA HCV Guidance Panel (2018). **Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection.** Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 67(10), 1477–1492. DOI: 10.1093/cid/ciy585
31. Ankar, A., & Kumar, A. (2020). **Vitamin B12 deficiency (cobalamin). StatPearls [Internet].** last visited on 2/12/2021.
32. Lee, G. R. (1993). **Nutritional factors in the production and function of erythrocyte.** Wintrobe's clinical hematology.
33. Ermens, A. A. M., Vlasveld, L. T., & Lindemans, J. (2003). **Significance of elevated cobalamin (vitamin B12) levels in blood.** Clinical biochemistry, 36(8), 585-590. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2003.08.004
34. Green, R., Allen, L. H., Bjørke-Monsen, A. L., Brito, A., Guéant, J. L., Miller, J. W., et al. (2017). **Vitamin B 12 deficiency**. Nature reviews Disease primers, 3(1), 1-20. DOI: 10.1038/nrdp.2017.40
35. Oh, R. C., & Brown, D. L. (2003). **Vitamin B12 deficiency**. American family physician, 67(5), 979-986.
36. Soda, R., Tavassoli, M., & Jacobsen, D. W. (1985). **Receptor distribution and the endothelial uptake of transcobalamin II in liver cell suspensions**.
37. Andrès, E., Serraj, K., Zhu, J., & Vermorken, A. J. (2013). **The pathophysiology of elevated vitamin B12 in clinical practice.** QJM: An International Journal of Medicine, 106(6), 505-515. DOI: 10.1093/qjmed/hct051
38. Areekul, S., Panatampon, P., & Doungbarn, J. (1977). **Vitamin B12 and vitamin B12 binding proteins in liver diseases.** The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health, 8(3), 322-328.
39. Fremont, S., Champigneulle, B., Gerard, P., Felden, F., Lambert, D., Gueant, J. L., et al. (1991). **Blood transcobalamin levels in malignant hepatoma**. Tumor biology, 12(6), 353-359. DOI: 10.1159/000217736
40. Kane, S. P., Murray-Lyon, I. M., Paradinas, F. J., Johnson, P. J., Williams, R., Orr, A. H., et al. (1978). **Vitamin B12 binding protein as a tumour marker for hepatocellular carcinoma**. Gut, 19(12), 1105-1109. DOI: 10.1136/gut.19.12.1105

الملاحق:

الملحق رقم ١. استمارة بحث.

استمارة بحث: ترابط ارتفاع مستويات فيتامين B12 المصلية مع شدة الاذية الكبدية في التهابات الكبد الفيروسية المزمنة.

الاسم:	العمر:	الجّنس:
رقم الإضبارة:	رقم الهاتف:	تاريخ القبول:

السوابق المرضية والجراحية والدوائية والعادات

داء قلبي:	داء السكري:
استئصال معدة أو أمعاء:	فرط شحوم الدم:
تدخين:	كحولي:
تغذية نباتية:	تناول مركبات فيتامين B12:

نوع التهاب الكبد

HBV	HCV

تشمع كبد

نعم	لا

شدة التشمع (Child Pugh):

Encephalopathy	Ascites	Bilirubin	Albumin	INR	مجموع النقاط

الدرجة (A-B-C):

وجود سرطان خلية كبدية

نعم	لا

التقييم المخبري

B12:	HB:
MCV:	Albumin:
Total Bilirubin:	ALT:
AST:	

الملحق رقم ٢. الموافقة المستنيرة.

الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب البشري

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه

ترابط ارتفاع مستويات فيتامين ب 12 المصلية مع شدة الاذية الكبدية في التهابات الكبد الفيروسية المزمنة

اسمي محمود زهير فياض طالب الدراسات العليا (ماجستير) في اختصاص أمراض الجهاز الهضمي في كلية الطب البشري – جامعة دمشق، أنفذ هذا البحث الذي يهدف إلى دراسة العلاقة بين ارتفاع مستويات فيتامين ب 12 المصلية وشدة الاذية الكبدية في التهابات الكبد الفيروسية المزمنة.

ويتضمن هذا البحث إجراء الاستقصاءات والإجراءات التالية:

- إجراء استجواب سريري يشمل السوابق المرضية والجراحية والدوائية والعادات من تدخين وتناول الكحول ونوع الحمية الغذائية.
- تحديد نوع التهاب الكبد ووجود تشمع وشدته حسب تصنيف **Child-Pugh** ووجود سرطان كبدي.
- إجراء تقييم مخبري شامل يتضمن تقييم مستوى فيتامين **B12** والخضاب و**MCV** وقيم الألبومين والبيليروبين وخمائر الكبد.

إن موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة بمرضكم لملء استبيان خاص بالبحث، علماً بأن هذه المعلومات ضرورية لمتابعة حالتكم الصحية، وأود أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، كما سيتم ترميز المشاركين (إعطاؤهم أرقام دون ذكر أسماء).

كذلك أتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة المريض، وعدم إعطاء أي دواء تجريبي، أو أي تداخل دوائي، أو استقصائي من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بغير قصد.

كما أود أن أشير إلى أن المشارك لن يحصل على أية تعويضات، أو أي مقابل مادي، كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات وسينال حقه من العناية الطبية اللازمة. وعليه فإن المشاركة ليست إلزامية ولك الحرية الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها ولك حق الانسحاب متى شئت، فمن يرغب المشاركة فليسجل اسمه مع التوقيع أسفل هذه الاستمارة.

المخاطر والفوائد:

- لا توجد أي مخاطر للفحوص المجراة لدى المرضى المشاركين في البحث.
- الفوائد تكمن في تقييم أهمية مستويات فيتامين **B12** في تحديد شدة الأذية الكبدية عند مرضى التهابات الكبد الفيروسية المزمنة.

الموافقة على المشاركة:

لقد اطلعت وأدركت محتوى الموافقة المستنيرة، وأوافق طوعاً على أن أكون مشاركاً في هذا البحث، وأدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أيّ أمر مع ضرورة الإجابة كما وأملك الحق في الانسحاب في أيّ وقت أشاء، ودون أن يعرضني ذلك لأي ضرر وعليه أوقع.

الرقم المتسلسل للمشارك ( )

التوقيع: .....

التاريخ: / / .

ملاحظة:

بالنسبة للأشخاص الذين لا يُجيدون القراءة والكتابة، تم شرح هدف البحث لهم وأخذت موافقتهم الشفهية بحضور فرد من عائلته.

دمشق في: / /

الملحق رقم ٣. قيم فيتامين B12 والمعطيات الديموغرافية والسريرية عند جميع المرضى.

	الجنس	العمر	النوع	شدة الإصابة@	HCC	B12		الجنس	العمر	النوع	شدة الإصابة@	HCC	B12
1	ذكر	28	HCV	B	لا	1527	41	ذكر	60	HBV	B	نعم	2363
2	ذكر	65	HBV	A	لا	1153	42	ذكر	66	HBV	B	لا	1085
3	ذكر	57	HBV	A	لا	1431	43	أنثى	57	HCV	دون تشمع	لا	1320
4	أنثى	62	HCV	A	لا	1332	44	أنثى	34	HCV	B	لا	1188
5	ذكر	44	HBV	A	لا	759	45	ذكر	33	HCV	دون تشمع	لا	1254
6	أنثى	41	HBV	C	نعم	1418	46	أنثى	61	HCV	B	لا	1034
7	ذكر	51	HBV	دون تشمع	لا	251	47	ذكر	58	HCV	دون تشمع	لا	644
8	أنثى	70	HCV	A	لا	2613	48	أنثى	44	HCV	A	لا	636
9	ذكر	64	HBV	دون تشمع	لا	1240	49	ذكر	65	HBV	B	لا	981
10	أنثى	47	HCV	دون تشمع	لا	534	50	ذكر	41	HCV	دون تشمع	لا	359
11	أنثى	36	HBV	A	لا	895	51	ذكر	45	HBV	A	لا	751
12	ذكر	43	HBV	B	لا	1072	52	ذكر	50	HBV	B	لا	976
13	أنثى	58	HBV	B	لا	367	53	أنثى	47	HBV	A	لا	418
14	ذكر	69	HCV	دون تشمع	لا	271	54	أنثى	35	HCV	A	لا	2255
15	أنثى	51	HCV	A	لا	896	55	أنثى	44	HBV	دون تشمع	لا	2402
16	أنثى	45	HCV	C	نعم	2689	56	ذكر	68	HCV	دون تشمع	لا	365
17	ذكر	51	HCV	B	لا	979	57	أنثى	37	HBV	A	لا	420
18	ذكر	51	HCV	دون تشمع	لا	906	58	ذكر	61	HBV	C	لا	1322
19	ذكر	25	HCV	A	لا	1191	59	ذكر	66	HBV	دون تشمع	لا	969
20	ذكر	71	HCV	دون تشمع	لا	588	60	ذكر	47	HCV	دون تشمع	لا	794
21	ذكر	58	HBV	دون تشمع	لا	1319	61	ذكر	70	HCV	A	لا	1798
22	ذكر	64	HBV	دون تشمع	لا	972	62	أنثى	40	HBV	C	نعم	2657
23	أنثى	46	HCV	B	لا	968	63	أنثى	42	HCV	B	لا	2584
24	أنثى	48	HCV	A	نعم	1736	64	ذكر	68	HBV	C	نعم	1978
25	أنثى	63	HBV	A	نعم	1329	65	ذكر	50	HCV	دون تشمع	لا	483
26	ذكر	30	HCV	A	نعم	1266	66	أنثى	67	HBV	دون تشمع	لا	761
27	ذكر	61	HBV	دون تشمع	لا	1424	67	ذكر	54	HCV	B	نعم	569
28	ذكر	41	HBV	B	نعم	571	68	أنثى	39	HBV	دون تشمع	لا	1749
29	أنثى	35	HBV	دون تشمع	لا	759	69	ذكر	40	HBV	دون تشمع	لا	1164
30	ذكر	39	HBV	دون تشمع	لا	197	70	ذكر	56	HBV	C	نعم	2845
31	ذكر	52	HBV	دون تشمع	لا	647	71	أنثى	56	HCV	B	لا	1164
32	أنثى	40	HBV	دون تشمع	لا	750	72	ذكر	59	HBV	B	لا	982
33	ذكر	34	HBV	A	لا	1507	73	ذكر	39	HBV	B	نعم	2774
34	ذكر	36	HCV	B	نعم	2815	74	ذكر	48	HBV	A	لا	592
35	ذكر	42	HBV	A	نعم	1214	75	أنثى	46	HBV	دون تشمع	لا	667
36	أنثى	55	HCV	A	لا	1471	76	أنثى	32	HCV	C	لا	363
37	ذكر	49	HCV	B	لا	2501	77	أنثى	38	HCV	A	لا	1809
38	ذكر	49	HCV	دون تشمع	لا	492	78	أنثى	49	HCV	B	لا	518
39	ذكر	37	HBV	A	لا	526	79	أنثى	29	HCV	C	نعم	2743
40	ذكر	46	HBV	دون تشمع	لا	1530	80	ذكر	42	HBV	دون تشمع	لا	314

@حسب تصنيف Child Pugh (A-B-C)

Abstract:

Background: Chronic viral hepatitis B and C is one of the most common liver diseases that lead to hepatocyte insufficiency and its complications. Since the liver is the main storage of vitamin B12 in the body, different pathological events affecting the hepatocyte will affect the levels of serum vitamin B12 levels. We evaluated the relationship between vitamin B12 levels and severity of hepatitis in patients with chronic viral hepatitis and cirrhosis.

Aim: Evaluation of the relationship of high serum vitamin B12 levels with the severity of hepatocellular damage in patients with chronic viral hepatitis B and C.

Materials and Methods: A cross-sectional study included patients with chronic viral hepatitis who attended a clinic or division of digestive diseases at Damascus University Hospitals (Mowasat University Hospital, Al-Assad University Hospital) during the period between 1/3/2021 and 1/3/2022. The data collected included age, gender, comorbidities, laboratory evaluation (vitamin B12, hemoglobin, MCV, ALT, AST, total bilirubin, serum albumin) after that the relationship of vitamin B12 levels with the severity of liver damage in terms of presence of cirrhosis and degree of cirrhosis was studied. According to per Child-Pugh classification and presence of hepatocellular carcinoma. The predictive value (P-value) was considered statistically significant if it was less than 0.05.

Results: This study included 80 patients (48 males, 32 females, mean age 49.2 ± 11 years). The mean concentration of vitamin B12 in the blood was significantly higher in patients with cirrhosis (1392 pg/ml) compared with patients without cirrhosis (866 pg/ml), These values were particularly higher in patients with Child-Pugh C (2001 pg/ml) /ml), followed by Child-Pugh B patients (1350 pg/ml), while the levels of vitamin B12 in patients with Child-Pugh A cirrhosis were (1217 pg/ml), (P-value<0.0001). Vitamin B12 levels were significantly higher in patients with HCC (1931 pg/ml) compared to patients without HCC (1033 pg/ml), (P-value=0.001).

Conclusion: Vitamin B12 levels significantly increased in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma compared with patients with chronic viral hepatitis without cirrhosis.

Keywords: Vitamin B12, cirrhosis, viral hepatitis.

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education and Scientific Research
Damascus university
Faculty of Human Medicine
Internal Medicine Department

Association of elevated serum vitamin B12 levels with the severity of chronic viral hepatitis

Scientific research prepared to obtain a postgraduate certificate specializing in gastroenterology

Prepared by

Mahmoud Zuhair Fayad

Supervised by

Prof. Dr. Yusuf Latifeh **Dr. Milad Nehme**

2023